



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월07일
(11) 등록번호 10-2384139
(24) 등록일자 2022년04월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/10 (2006.01) A61K 31/4353 (2006.01)
A61K 31/537 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 471/20 (2006.01)
C07D 498/20 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/10 (2013.01)
A61K 31/4353 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7028269
(22) 출원일자(국제) 2017년03월02일
심사청구일자 2020년01월28일
(85) 번역문제출일자 2018년10월01일
(65) 공개번호 10-2018-0119644
(43) 공개일자 2018년11월02일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2017/050565
(87) 국제공개번호 WO 2017/149313
국제공개일자 2017년09월08일
(30) 우선권주장
1603779.8 2016년03월04일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
US20120264738 A1
WO2008036168 A2
WO2009026197 A1
WO2016046530 A1

(73) 특허권자
미션 테라퓨틱스 엘티디
영국, 케임브리지셔 씨비22 3에이티, 케임브리지, 모네타 (빌딩 280), 바브라함 리서치 캠퍼스
(72) 발명자
캠프 마크 이안
영국 케임브리지셔 씨비22 3에이티 케임브리지 모네타 빌딩 (빌딩 280) 바브라함 리서치 캠퍼스 미션 테라퓨틱스 리미티드
스튜어리 마틴 리
영국 케임브리지셔 씨비22 3에이티 케임브리지 모네타 빌딩 (빌딩 280) 바브라함 리서치 캠퍼스 미션 테라퓨틱스 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 19 항

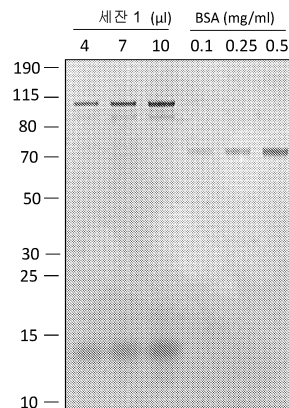
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 탈유비퀴틴화 효소(DUB) 억제제로서 스피로-축합된 피롤리딘 유도체

(57) 요약

본 발명은 탈유비퀴틴화 효소(DUB)의 억제제의 제조 방법을 위한 신규한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세잔 1의 억제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료에서 DUB 억제제의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



포유동물 세포로부터 FLAG-세잔 1의 발현 및 정제

(52) CPC특허분류

A61K 31/537 (2013.01)

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 471/20 (2013.01)

C07D 498/20 (2013.01)

(72) 발명자

우드로우 마이클 데이비드

영국 케임브리지셔 씨비22 3에이티 케임브리지 모
네타 빌딩 (빌딩 280) 바브라함 리서치 캠퍼스 미
션 테라퓨틱스 리미티드

존스 엘리슨

영국 케임브리지셔 씨비22 3에이티 케임브리지 모
네타 빌딩 (빌딩 280) 바브라함 리서치 캠퍼스 미
션 테라퓨틱스 리미티드

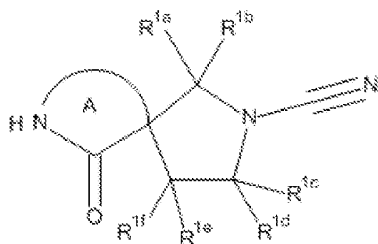
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 이의 호변 이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 3 내지 6원 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1c} 및 R^{1d} 는 함께 3 내지 6원 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1d} 는 R^{1e} 와 함께 3 내지 6원 사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 독립적으로 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리이거나, R^{1e} 는 R^{1f} 또는 R^{1d} 와 함께 3 내지 6원 사이클로알킬 고리를 형성하고;

고리 A는 1 내지 4개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 임의적으로 치환된 5 내지 11원 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릴 고리이고;

각각의 $-Q^1-(R^2)_n$ 은 동일하거나 상이하고;

n은 0 또는 1이고;

Q^1 은 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알콕시, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알킨일, 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-OR^5$, $-SO$, $-SO_2$, $-CO$, $-C(O)O$, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $CONR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3CO-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3CONR^4-C_0-C_3$ 알킬렌, $-SO_2NR^3$, $-NR^3SO_2$, $-NR^3SO_2NR^4$, $-NR^3C(O)O$, $-NR^3C(O)OR^5$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일렌이고;

R^2 는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-COR^6$, $-Q^{2b}-CO$

$Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6COR^7$, $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CONR^6R^7$, $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 및 $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$ 로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리이고;

Q^{2a} 는 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이고;

Q^{2b} 및 Q^{2c} 는 각각 독립적으로 공유 결합, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌 일렌이고;

R^3 , R^4 및 R^{4a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^5 는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이고;

R^6 , R^7 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

R^8 은 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 5 내지 10원 헤테로아릴, 5 내지 10원 아릴 또는 3 내지 10원 사이클로알킬 이고, R^8 은 불소, 염소, 옥소, 시아노, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_6 알콕시로 임의적으로 치환되고;

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} 및 Q^{2c} 의 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨 일, 알킬렌 및 알켄일렌 기는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 1 내지 4개의 치환기로 임의적으로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

고리 A가 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

고리 A가 9, 10 또는 11원 융합된 이환형 헤테로사이클릴 고리인, 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

고리 A가 인돌린-2-온, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 1,5-다이하이드로벤조[e][1,4]옥사제핀-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,6-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1,2,3,5-테트라하이드로-4H-피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-4-온으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

고리 A가 5 또는 6원 단환형 헤테로사이클릴 고리인, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

고리 A가 피페리딘-2-온, 피페라진-2-온 및 피롤리딘-2-온으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

고리 A가 1, 2 또는 3개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 치환되거나 치환되지 않고, 각각의 $-Q^1-(R^2)_n$ 이 동일하거나 상이한, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

n이 1이고; Q^1 이 공유 결합 및 C_1-C_3 알킬렌으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

R^2 가 임의적으로 치환된 5 또는 6원 단환형 또는 9 또는 10원 이환형 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리인, 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서,

R^2 가 임의적으로 치환된 피페리딘일, 피롤일, 페닐, 피라졸일, 이속사졸일, 인다졸일, 피리딘일, 다이하이드로피리딘일, 벤조티아졸일 및 피리미딘일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^2 가 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, $-\text{CONR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{COR}^7$, $-Q^{2a}-R^8$ 및 $-Q^{2b}-\text{NR}^6\text{SO}_2-Q^{2c}-R^8$ 로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 상기 알킬 또는 알콕시가 불소로 임의적으로 치환되고; Q^{2a} 가 공유 결합, 산소 원자, $-\text{CO}-$, $-\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{C}_1-C_3$ 알킬렌이고; Q^{2b} 가 공유 결합 또는 C_1-C_3 알킬렌이고; Q^{2c} 가 공유 결합이고; R^6 및 R^7 이 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; R^8 이 페닐, 피페라진일, 사이클로프로필, 모폴린일 및 피페리딘일로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

n이 0이고; Q^1 이 옥소, 메틸, 에틸, CF_3 , 메톡시, 할로젠 및 $-\text{C(O)NR}^3\text{R}^4$ 로부터 선택되고; R^3 및 R^4 가 각각 독립적으로 수소 및 메틸로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서,

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1f} 및 R^{1e} 가 각각 수소인, 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서,

2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-클로로-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-메톡시-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 2'-옥소-7'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸피롤린아미드;
 7'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸벤즈아미드;
 7'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드;
 7'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 2'-옥소-7'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
 3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
 N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
 7'-(4-(모폴리노설폰)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 7'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴

릴;

7'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

2'-옥소-7'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;

7'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

7'-(3-(모폴리노설폰일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

7'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

7'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

6'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

6'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

6'-(4-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

6'-(3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

1-시아노-N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;

1-시아노-N-메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;

2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2-옥소-6-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

3-옥소-3,4-다이하이드로-1H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-2,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;

(R)-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;

(S)-2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

- (R)-2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- (S)-2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- 7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- (8S)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- 7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- 8-벤질-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- 8-메틸-7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- 2-옥소-6-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- 7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- 7-(1,4-다이에틸-1H-피라졸-5-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- (R)-7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- (R)-7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- 7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- 6'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- (R)-7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- (S)-7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- (R)-6'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

1'-시아노-N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;

2-옥소-6-(피페리딘-1-카보닐)-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

6-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-7-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-6-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-1'-시아노-N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;

1'-시아노-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;

1'-시아노-N-(2-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;

7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(R)-7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(R)-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(R)-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(R)-7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

(S)-7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

2'-옥소-7'-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
 7'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보
 니트릴;
 7'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 2'-옥소-6'-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니
 트릴;
 2'-옥소-6'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N-메틸피롤린아미드;
 6'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N-메틸벤즈아미드;
 6'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트
 릴;
 6'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니
 트릴;
 6'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보
 니트릴;
 6'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)사이클로프로판설풀
 폰아미드;
 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
 2'-옥소-6'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
 N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
 6'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보
 니트릴;
 6'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(4-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트
 릴;
 2'-옥소-6'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
 6'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(3-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 N-벤질-4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)벤즈아미드;
 6'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 6'-(4-(모폴리노메틸)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
 3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
 및
 6'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴

로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물, 이의 호변 이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

약제로서 사용하기 위한 화합물, 이의 호변 이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 따른 화학식 I의 화합물, 이의 호변 이성질체, 또는 상기 화합물 또는 호변 이성질체의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 암 또는 염증의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

암이 유방암, 난소암, 전립선암, 폐암, 신장암, 위암, 결장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, 흑색종, 골암, 조직 기관의 암, 혈액 세포의 암, 백혈병, 림프종, 다발성 골수종, 대장암 및 비소세포 폐암으로부터 선택되는, 약학 조성물.

청구항 18

제1항에 따른 화합물을 포함하는 약학 조성물로서,

신경퇴행성 질병; 파킨슨병; 알츠하이머병; 근위축성 측삭 경화증; 헌팅턴병; 허혈; 뇌졸중; 레비소체 치매; 이마관자 치매; 다발성 경화증; 미토콘드리아성 뇌병증, 젖산산증 및 뇌졸중양 에피소드(MELAS) 증후군; 레버 시 신경 위축증; 암; 신경병, 운동실조, 망막 색소변성증-모계 유전된 리 증후군(NARP-MILS); 다논병; 당뇨병; 당뇨병성 신경; 대사 질환; 심부전; 심근경색을 야기하는 허혈성 심장병; 정신병; 정신분열증; 다발성 설파타제 결핍증; 뮤코리피드증 II; 뮤코리피드증 III; 뮤코리피드증 IV; GM1-강글리오시드증; 신경 세로이드-리포푸신증; 알퍼스 질병; 바스 증후군; 카르니틴-아실-카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴

결핍증 증후군; 조효소 Q10 결핍증; 복합 I 결핍증; 복합 II 결핍증; 복합 III 결핍증; 복합 IV 결핍증; 복합 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근마비 증후군; CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르산뇨 유형 II; 케아르스-세이어 증후군; 젖산산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 리 질병 또는 증후군; 치명적 유아 심근장애; 루프트병; 중간쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 근간대 간질 및 불완전 적색 섬유(MERRF) 증후군; 미토콘드리아성 세포병증; 미토콘드리아 퇴행성 운동실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군; 근신경위장 장애 또는 뇌병증; 피슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중간/단쇄 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 초장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증; 또는 인지 기능 및 근육 강도의 연령-의존성 감소의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 탈유비퀴틴화 효소(DUB)의 억제제의 제조를 위한 신규한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 세잔(Cezanne) 1의 억제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 암의 치료에서 DUB 억제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본 명세서에서 명백히 종래 공개된 문헌의 열거 또는 논의는 상기 문헌이 당해 분야의 일부이거나 통상적이고 일반적인 지식으로서 필수적으로 취해져서는 안된다.

[0003] 유비퀴틴은 세포에서 단백질 기능의 조절에 중요한 76개의 아미노산으로 이루어진 작은 단백질이다. 유비퀴틴화 및 탈유비퀴틴화는 유비퀴틴이 표적 단백질에 공유적으로 결합하거나 이로부터 분열되는 효소 매개된 과정이다. 이러한 과정은 세포 주기 진행, 세포자멸, 세포 표면 수용체의 변형, DNA 전사의 조절 및 DNA 수선을 비롯한 많은 세포 기능의 조절과 관련된다. 따라서, 유비퀴틴 시스템은 염증, 바이러스 감염, 대사 기능장애, 중추신경계(CNS) 질환 및 종양형성을 비롯한 많은 질병의 병인과 관련된다.

[0004] 유비퀴틴 분자는 인간 세포에 약 95개의 탈유비퀴틴화 효소(DUB)가 존재하고 서열 상동성을 기준으로 아파로 분류되는 DUB에 의해 단백질로부터 분열된다. 난소 종양(OTU) 과는 14개 이상의 활성 DUB로 이루어지고, 연결기 특이적 방식으로 OTU 도메인의 존재 및 유비퀴틴 쇄를 분열시키는 경향에 의해 특징지어진다. 세잔 1(OTUD7B로 공지됨)은 K11 유비퀴틴 쇄 연결기에 대한 강한 선호도를 갖는 것으로 생화학적으로 나타난 OTU 과 구성원 A20에 대한 이의 유사성에 기인하여 동정된 843개 아미노산 단백질이다.

[0005] 세잔 1은 정규 및 비-정규 NF- κ B 경로 둘 다의 음성적인 조절자로서 작용하는 것으로 나타났다. 세잔 1은 K63 쇄를 RIP1 단백질 상에서 가공함으로써 정규 경로 상에서 작용하고 억제 성분 TRAF3(TNF 수용체 연관 인자 3)의 탈유비퀴틴화에 의해 비-정규 경로 상에서 작용하는 것으로 나타났다. HIF1 α (저산소증 유도성 인자 1 α) 단백질 수준을 조절함으로써 저산소증에서 역할을 갖는 것으로 나타났다. 세잔 1 siRNA는 저산소증 하에 HIF1 α 단백질 수준을 감소시켰고, 이에 따라 HIF1 α 표적 유전자 발현을 감소시켰다. 세잔 1의 녹다운은 저산소증에 따라 더욱 높은 수준의 세포자멸을 야기하였다. HIF1 α 가 종양형성 특성을 가지고 세잔 1이 저산소증에서 생존에 도움을 주는 역할을 가지므로, 세잔 1은 약리학적 조절을 위한 양호한 표적인 것으로 시사되었다.

[0006] 세잔 1은 ZAP70 유비퀴틴화를 조절함으로써 T 세포 활성화 및 염증성 반응을 촉진하는 것으로 나타났다(문헌[Het et al 2016 Journal of Exploratory Medicine]). 이것은 세잔 1의 억제가 염증성 반응의 감소를 야기할 것임을 나타낸다. 염증의 치료를 위해 DUB, 예컨대 세잔을 억제하는 화합물에 대한 계속되는 요구가 존재한다.

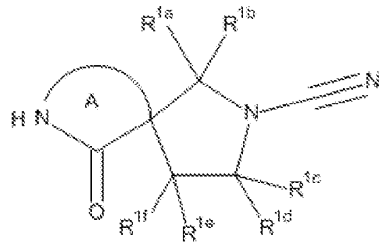
[0007] 세잔 1은 EGFR(표피 성장 인자 수용체) 내면화 및 분해를 길항함으로써 세포 증식, 이동 및 침습에서 역할을 갖는 것으로 나타났다. 세잔 1 및 세잔 2는 EGFR에 대한 DUB 효소를 발견하는 유전적 스크린에서 동정되었다. 세잔 1 과발현은 더욱 높은 수준의 포스포릴화된 EGFR, 더욱 낮은 수준의 유비퀴틴화된 EGFR 및 EGFR 안정화를 야기하였다. MDA-MB-231 유방암 세포에서, 세잔 1의 녹다운은 감소된 침습 및 이동을 야기하였다. 문헌[Pareja et al., Analysis of The Cancer Genome Atlas by (2012)]은 세잔 1이 유방암에서 과발현되었고, 유전

자의 증폭이 제3의 유방암 종양에서 볼 수 있음을 나타냈다. 세잔 1 발현의 수준은 불량한 예후와 관련된다. 문헌에 공개된 소수의 DUB 억제제가 존재하지만, DUB 활성화와 관찰되는 암 또는 다른 징후의 치료를 위해 DUB, 예컨대 세잔 1 및 USP30을 억제하는 화합물 및 약학 조성물에 대한 계속되는 요구가 존재한다.

발명의 내용

본 발명의 제1 양상에 따라서는, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[화학식 I]



상기 식에서,

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬이거나, R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1c} 및 R^{1d} 는 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1d} 는 R^{1e} 와 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하고;

R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 독립적으로 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1 - C_6 알콕시 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리이거나, R^{1e} 는 R^{1f} 또는 R^{1d} 와 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하고;

고리 A는 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 5 내지 11원 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릴 고리이다.

한 양상에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

다른 양상에서, 본 발명의 화합물은 암의 치료에 유용하다.

도면의 간단한 설명

도 1은 포유동물 세포로부터 정제된 세잔 1의 이미지를 제공한다. FLAG-정제된 단백질 또는 BSA의 표시된 농도는 SDS-PAGE에 의해 분리되었고, 임페리얼(Imperial) 단백질 염색(피어스 바이오테크놀로지(Pierce Biotechnology))에 의해 염색되었다.

도 2는 형광 편광 검정을 사용하여 측정된 세잔 1의 단백질분해 활성을 나타내는 그래프이다. 표시된 다양한 부피의 정제된 세잔 1은 이소펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 TAMRA 표지된 펩티드와 함께 항온처리되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

하기 정의 및 설명은 명세서 및 청구범위 둘 다를 포함하는 본원 전체에 걸쳐 사용된 용어에 대한 것이다. 본원에 기술된 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물)에 대한 언급은 하위 양태를 비롯한 화학식 I 및 II에 대한 언급을 포함한다.

화학식 I의 화합물의 임의의 기가 임의적으로 치환된 것으로 언급될 때, 이러한 기는 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환은 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 특정 치환기에 의해 수행될 수 있다. 치환기의 수 및 성질은 임의의 입체적으로 바람직하지 않은 조합을 회피하도록 선택될 것이다.

본 명세서의 문맥에서, 달리 언급되지 않는 한, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알켄일 또는 알킨일 치환기(또는

연결기), 또는 치환기 내의 알킬, 알켄일 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있다. 알킬, 알킬렌 및 알켄일 쇠는 또한 개재되는 헤테로원자, 예컨대 산소를 포함할 수 있다.

[0021] C_x-C_y 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있는 x 내지 y 개의 탄소 원자를 갖는 포화 지방족 탄화수소 기를 지칭한다. 예를 들어, C_1-C_6 알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고 C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 을 포함한다. "분지형"은 하나 이상의 탄소 분지점이 기 내에 존재함을 의미한다. 예를 들어, tert-부틸 및 이소프로필은 둘 다 분지형 기이다. C_1-C_6 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 2-메틸-1-프로필, 2-메틸-2-프로필, 2-메틸-1-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-3-부틸, 2,2-다이메틸-1-프로필, 2-메틸-펜틸, 3-메틸-1-펜틸, 4-메틸-1-펜틸, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 2,2-다이메틸-1-부틸, 3,3-다이메틸-1-부틸, 2-에틸-1-부틸, n-부틸, 이소부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸 및 n-헥실을 포함한다. R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 의 정의 및 R^2 를 위한 치환기의 정의 내의 C_1-C_6 알킬, C_1-C_4 알킬 및 C_1-C_3 알킬은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 따라서, 치환된 C_1-C_6 알킬의 예는 CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CN , CH_2OH 및 CH_2CH_2OH 를 포함한다.

[0022] C_x-C_y 알킬렌 기 또는 잔기는 선형 또는 분지형일 수 있고 상기 정의된 C_x-C_y 알킬보다 1개 적은 수소 원자를 갖는 2가 탄화수소 기를 지칭한다. C_1-C_6 알킬렌은 개재하는 헤테로원자, 예컨대 산소를 포함할 수 있고, 이에 따라 알킬렌옥시 기를 포함한다. 본원에 사용된 알킬렌옥시는 또한 산소 원자(예컨대, 단일 산소 원자)가 알킬렌 쇠 내에 위치하는 양태, 예를 들어 $CH_2CH_2OCH_2$ 또는 CH_2OCH_2 로 확장된다. C_1-C_6 알킬렌 기의 예는 메틸렌, 메틸렌옥시, 에틸렌, 에틸렌옥시, n-프로필렌, n-프로필렌옥시, n-부틸렌, n-부틸렌옥시, 메틸메틸렌 및 다이메틸메틸렌을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, Q^5 , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} 및 Q^{2c} 의 정의 내의 C_1-C_6 알킬렌, C_1-C_4 알킬렌 및 C_1-C_3 알킬렌은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0023] C_2-C_6 알켄일은 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼을 지칭하고, C_2-C_4 알켄일을 포함한다. 알켄일 기의 예는 에틸일, 프로펜일, 2-프로펜일, 1-부틸일, 2-부틸일, 1-헥센일, 2-메틸-1-프로펜일, 1,2-부타다이엔일, 1,3-펜타다이엔일, 1,4-펜타다이엔일 및 1-헥사다이엔일을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, Q^1 의 정의 및 R^2 에 대한 치환기의 정의 내의 C_2-C_6 알켄일은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0024] C_2-C_6 알켄일렌은 상기 정의된 C_2-C_6 알켄일보다 1개 적은 수소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 기를 지칭한다. C_2-C_6 알켄일렌의 예는 에틸렌, 프로펜일렌 및 부틸일렌을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} 및 Q^{2c} 의 정의 내의 C_2-C_6 알켄일렌은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0025] C_2-C_6 알킨일은 2개 이상의 탄소 원자 및 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 선형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼을 지칭한다. 알킨일 기의 예는 에틸일, 프로핀일, 2-프로핀일, 1-부틴일, 2-부틴일 및 1-헥신일을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, C_2-C_6 알킨일은, Q^1 의 정의 및 R^2 에 대한 치환기의 정의 내에서, 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0026] C_1-C_6 알콕시는 상기 C_x-C_y 알킬의 정의에 따른 $-O-C_x-C_y$ 알킬 기를 갖는 기 또는 기의 일부를 지칭한다. C_1-C_6 알콕시는 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하고, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 및 C_6 을 포함한다. C_1-C_6 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 펜톡시 및 헥소시를 포함한다. 본원에 사용된 알콕시는 또한 산소 원자(예컨대, 단일 산소 원자)가 알킬 쇠 내에 위치하는 양태, 예를 들어 $CH_2CH_2OCH_3$ 또는 CH_2OCH_3 으로 확장된다. 따라서, 알콕시는 탄소를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있거나(예를 들어, $-CH_2CH_2OCH_3$), 다르게는 알콕시는 산소를 통해 분자의 나머지에 연결된다(예를 들어, $-OC_1-C_6$ 알킬). 한 경우에, 알콕시는 산소를 통해 분자의 나머지에 연결되지만, 알콕시 기는 추가 산소 원자를 함유한다(예를 들어, $-OCH_2CH_2OCH_3$). 달리 특정되지 않는 한,

R^{1e} , R^{1f} , Q^1 의 정의 및 R^2 에 대한 치환기의 정의 내의 C_1-C_6 알콕시 및 C_1-C_3 알콕시는 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 따라서, 치환된 C_1-C_6 알콕시의 예는 OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2CF_3 , $CH_2CH_2OCH_3$ 및 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 을 포함한다.

[0027] 용어 "할로젠" 또는 "할로"는 염소, 브롬, 불소 또는 요오드 원자, 특히 염소 또는 불소 원자를 지칭한다.

[0028] 용어 "옥소"는 =O를 의미한다.

[0029] 용어 "아미노"는 $-NR'R''$ 를 의미하고, 이때 R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0030] 용어 "아미도"는 $-C(O)NR'R''$ 를 의미하고, 이때 R' 및 R'' 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0031] 의심을 피하기 위하여, 본원에 개시되고 R^2 , R^8 , 고리 A의 정의 내에 존재하는 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 및 헤테로아릴 고리는 임의의 불안정한 고리 구조를 포함하지 않거나, 헤테로아릴 및 헤테로환형 고리 시스템의 경우에는 임의의 O-O, O-S 또는 S-S 결합을 포함하지 않음이 이해될 것이다. 고리 시스템은 단환형 또는 이환형일 수 있다. 이환형 고리 시스템은 가교, 융합 및 스피로 고리 시스템을 포함한다. 존재하는 경우, 치환기는 탄소 원자, 또는 헤테로아릴 및 헤테로환형 고리 시스템의 경우, 헤테로원자일 수 있는 임의의 적합한 고리 원자에 부착될 수 있다. 고리 상의 치환은 또한 치환 위치의 고리 원자의 변화를 포함할 수 있다. 예를 들어, 페닐 고리 상의 치환은 피리딘 고리를 유발하는 탄소로부터 질소로의 치환 위치의 고리 원자의 변화를 포함할 수 있다.

[0032] "사이클로알킬"은 모든 고리 원자가 탄소이고 표시된 수의 고리 원자를 갖는 단환형 포화 또는 부분 불포화 비-방향족 고리를 지칭한다. 예를 들어, C_3-C_{10} 사이클로알킬은 3 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 단환형 또는 이환형 탄화수소 고리를 지칭한다. C_3-C_{10} 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 및 데카하이드로나프탈렌일이다. 이환형 사이클로알킬 기는 가교 고리 시스템, 예컨대 바이사이클로헵탄 및 바이사이클로옥탄을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 의 정의 내의 사이클로알킬은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0033] "아릴" 기/잔기는 하나 이상의 방향족 기를 포함하고 5 내지 10개의 탄소 원자 고리 구성원을 갖는 임의의 단환형 또는 이환형 탄화수소 기를 지칭한다. 아릴 기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 이환형 고리는 2개의 고리가 모두 방향족인 융합된 방향족 고리, 예를 들어, 나프탈렌일일 수 있다. 바람직한 아릴 기는 페닐 및 나프틸, 더욱 바람직하게는 페닐이다. 달리 특정되지 않는 한, R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 의 정의 내의 아릴은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 "헤테로아릴"은, 당업자에게 공지된 안정한 조합으로, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 이상 내지 5개 이하의 헤테로원자, 특히 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하고 나머지 고리 원자가 탄소 원자인 고도로 불포화된 단환형 또는 이환형 5 내지 10원 방향족 잔기를 의미한다. 헤테로아릴 고리 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자는 임의적으로 4차화된다. 헤테로아릴 고리는 단일 방향족 고리 또는 융합된 이환형 고리(이때, 이환형 고리 시스템은 방향족일 수 있거나, 융합된 고리 중 하나는 방향족이고, 다른 하나는 적어도 부분적으로 불포화된)일 수 있다. 한 예에서, 이환형 헤테로아릴은 전체 융합 고리 시스템이 방향족인 것이다. 이환형 헤테로아릴은 융합된 고리 중 하나에 하나 이상의 헤테로원자를 가질 수 있다. 예를 들어, 부분적으로 불포화된 고리에 융합된 방향족 고리를 갖는 이환형 고리는 방향족 고리 또는 부분적으로 불포화된 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자를 함유할 수 있다. 치환기인 기로의 이환형 고리의 부착은 헤테로원자-함유 고리 또는 탄소만을 함유하는 고리를 통해 수행될 수 있다. 치환기인 기로의 헤테로아릴의 부착 지점은 탄소 원자 또는 헤테로원자(예컨대, 질소)를 통하는 것일 수 있다. 고리 A가 헤테로아릴인 경우, 고리는 방향족 고리이고 추가 방향족 또는 부분적으로 포화된 고리에 융합될 수 있다. 예는 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퓨릴, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 트리아졸일, 테트라졸일, 인돌일, 인돌리진일, 이소인돌일, 인돌린일, 퓨린일, 퓨라잔일, 이미다졸일, 인다졸일, 이소티아졸일, 이속사졸일, 옥사다이하졸일, 옥사진안일, 테트라졸일, 티아다이하졸일, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 테트라하이드로퓨라닐, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤즈이미다졸일, 벤조티아졸일, 나프티리딘일, 프테리딘일, 피라진일, 4H-퀴놀리진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 이미다조피리딘일, 피라졸로피리딘일, 티아졸로피리딘

일, 인돌린일, 이소인돌린일, 트리아진일, 다이하이드로피리딘일, 퀴놀살린일 및 다이하이드로벤족사진일을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 의 정의 내의 헤테로아틸은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0035]

고리를 기술할 때 본원에 사용된 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환형"은, 달리 언급되지 않는 한, 단환형 포화 또는 부분 불포화의 비-방향족 고리 또는 이환형 포화 또는 부분 불포화 고리를 의미하고, 이때 이환형 고리 시스템은, 예를 들어, 3 내지 10개의 구성원을 갖는 비-방향족의 단환형 또는 이환형 고리이고, 이때, 당업자에게 공지된 안정한 조합으로 고리의 1개 이상 내지 5개 이하의 구성원, 특히 1, 2 또는 3개의 구성원은, 예컨대 N, O 및 S로부터 선택되는 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 헤테로환형 고리 질소 및 황 원자는 임의적으로 산화되고, 질소 원자는 임의적으로 4차화된다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로환형 고리는 다른 고리 시스템에 융합되어 이환을 형성하는 고리일 수 있고, 즉, 헤테로환형 고리 탄소 중 1 또는 2개는 추가적인 고리 시스템과 공통적이다. 헤테로사이클릴이 이환형 고리인 경우, 제2 고리는 방향족, 예컨대 융합된 페닐, 피리딜, 피라졸일 등일 수 있다. 헤테로사이클릴은 탄소 또는 헤테로원자를 통해 분자의 나머지에 연결될 수 있고, 헤테로사이클릴이 이환형 고리인 경우, 연결은 헤테로원자-함유 고리 또는 융합된 고리를 통해서 수행될 수 있다. 고리 A의 헤테로사이클릴은 5 내지 11원 단환형 또는 이환형 고리이다. 고리 A가 이환형인 경우, 제2 고리(즉, -NH-C(O)-를 포함하지 않는 부분)는 방향족, 예컨대 융합된 페닐 또는 피리딘일일 수 있다. 고리 A가 이환형인 경우, 일반적으로 임의의 추가 치환기는 제2 고리일 것이다. 헤테로사이클릴 기의 예는 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 다이아제판일, 다이하이드로푸라닐(예컨대, 2,3-다이하이드로푸라닐, 2,5-다이하이드로푸라닐), 다이옥솔란일, 모폴린일, 옥사졸리딘일, 피페라진일, 테트라하이드로푸라닐, 티오모폴린일, 다이하이드로피란일(예컨대, 3,4-다이하이드로피란일, 3,6-다이하이드로피란일), 호모피페라진일, 다이옥산일, 헥사하이드로피리미딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 4H-퀴놀리진일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 테트라하이드로티오펜일, 티아졸리딘일, 벤조피란일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤족사진일 및 테트라하이드로이소퀴놀린일을 포함한다. 헤테로사이클릴 고리 A의 예는 피페리딘-2-온, 인돌린-2-온, 피페라진-2-온, 피롤리딘-2-온, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 1,5-다이하이드로벤조[e][1,4]옥사제핀-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,6-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1,2,3,5-테트라하이드로-4H-피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-4-온을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, R^2 및 R^8 의 정의 내의 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 치환된 헤테로사이클릴 고리의 예는 4,5-다이하이드로-1H-말레이미도, 테트라메틸렌설폭사이드 및 하이드란토인일을 포함한다. 단환형 또는 이환형 헤테로사이클 고리 A는 본원에 기술된 바와 같이 임의적으로 추가로 치환될 수 있다.

[0036]

임의의 기에 적용된 "임의적으로 치환된"은 상기 기가 필요에 따라 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 치환기(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 치환기)로 치환될 수 있음을 의미한다.

[0037]

"치환된" 및 "임의적으로 치환된" C_1-C_6 알킬(예컨대, C_1-C_4 알킬, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_2 알킬) 및 C_1-C_6 알콕시(예컨대, C_1-C_4 알콕시, C_1-C_3 알콕시 및 C_1-C_2 알콕시) 및 C_2-C_6 알켄일(예컨대, C_2-C_4 알켄일) 및 C_2-C_6 알킨일(예컨대, C_2-C_4 알킨일)(R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^3 , R^4 , R^{4a} , R^6 , R^7 , R^{7a} , Q^1 의 정의 및 R^2 에 대한 치환기의 정의 내), 및 C_1-C_6 알킬렌(예컨대, C_1-C_3 알킬렌) 및 C_2-C_6 알켄일렌(R^5 , Q^1 , Q^{2a} , Q^{2b} 및 Q^{2c} 의 정의 내)에 적합한 치환기의 예는, 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 (니트로의 공지된 모방체), 특히, 할로젠(바람직하게는 불소 또는 염소), 하이드록실 및 시아노를 포함한다. 다른 적합한 치환기는 아미도, C_1-C_3 알킬아미노, C_2-C_6 알켄일아미노, 다이- C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 아실아미노, 다이- C_1-C_3 아실아미노, 카복시, C_1-C_3 알콕시카보닐, 카복시아미딜, 카바모일, 모노- C_1-C_3 카바모일, 다이- C_1-C_3 카바모일을 포함하고, 이때 임의의 탄화수소 잔기 자체는 할로젠, 예컨대 불소, 하이드록실, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF_5 (니트로의 공지된 모방체)로 치환될 수 있다.

[0038]

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} , R^{1f} , R^2 , R^8 , 고리 A의 정의 내에서 "치환된" 및 "임의적으로 치환된" 고리, 즉 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아틸 및 헤테로아틸 고리에 적합한 치환기의 예는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 아미

노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_3 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C_3-C_6 사이클로알킬, 아미노, C_1-C_3 알킬아미노, C_2-C_6 알켄일아미노, 다이- C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 아실아미노, 다이- C_1-C_3 아실아미노, 카복시, C_1-C_3 알콕시카보닐, 카복시아미드, 카바모일, 모노- C_1-C_3 카바모일, 다이- C_1-C_3 카바모일 또는 탄화수소 잔기 자체가 할로젠, 예컨대 불소, 하이드록실, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF_5 로 치환되는 상기 임의의 기를 포함한다.

[0039] "치환된" 및 "임의적으로 치환된" 고리에 적합한 치환기의 예는, 특히, 불소, 염소, 옥소, 시아노, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 알콕시, 아미노, 아미도, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴을 포함하고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개의) 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0040] 따라서, 치환된 기는, 예를 들어 Br, Cl, F, CN, Me, Et, Pr, t-Bu, OMe, OEt, OPr, $C(CH_3)_3$, $CH(CH_3)_2$, CF_3 , OCF_3 , $C(O)NHCH_3$, 사이클로프로필, 페닐 등을 포함한다. 아릴 기의 경우에, 치환은 아릴 고리 내의 인접한 탄소 원자로부터의 고리의 형태, 예를 들어 환형 아세탈, 예컨대 $O-CH_2-O$ 일 수 있다.

[0041] 산소 원자를 함유하는 기, 예컨대 하이드록시 및 알콕시에서, 산소 원자는 황으로 대체되어 티오(SH) 및 티오-알킬(S-알킬)과 같은 기를 만들 수 있다. 따라서, 임의적인 치환기는 S-메틸과 같은 기를 포함한다. 티오-알킬 기에서, 황 원자는 추가로 산화되어 설폭사이드 또는 설포늄을 형성할 수 있고, 이에 따라, 임의적인 치환기는 S(O)-알킬 및 S(O)₂-알킬과 같은 기를 포함한다.

[0042] 용어 "치료하다" 또는 "치료하는" 또는 "치료"는 증상을 개선하거나, 증상을 완화시키거나, 일시적이거나 영구적으로 증상의 유발을 제거하거나, 지명된 질환 또는 병태의 증상의 발생을 예방하거나 늦추는 예방 및 수단을 포함한다. 본 발명의 화합물은 인간 및 비-인간 동물의 치료에 유용하다.

[0043] 화합물의 투여량은 질환의 증상의 발생을 예방하거나 환자가 앓는 질환의 일부 증상을 치료하는데 효과적인 양이다. "효과량" 또는 "치료 효과량" 또는 "효과적인 투여량"은 목적하는 약리학적 또는 치료적 효과를 이끌어 내어, 이에 따라 질병의 효과적인 예방 또는 치료를 야기하는데 충분한 양을 의미한다. 질환의 예방은 질환의 증상의 발생을 의학적으로 유의한 정도까지 지연시킴으로써 나타날 수 있다. 질환의 치료는 질환과 연관된 증상의 감소 또는 질환의 증상의 재발의 개선에 의해 나타날 수 있다.

[0044] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 비제한적으로 첨가 염(예를 들어, 포스페이트, 니트레이트, 설페이트, 보레이트, 아세테이트, 말레에이트, 시트레이트, 푸마레이트, 석신에이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트 및 하이드로할라이드), 유기 염기(예컨대, 리튬, 칼륨 및 나트륨), 아미노산(예컨대, 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 시스테인, 메티오닌 및 프롤린), 무기 염기(예컨대, 트라이에틸아민, 하이드록사이드, 콜린 티아민 및 N,N'-다이아세틸에틸렌디아민)로부터 유도된 염을 포함한다. 다른 약학적으로 허용되는 염은 암모늄 염, 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염을 포함한다. 또한, 약학적으로 허용되는 염은 본 발명의 화합물의 4차 암모늄 염을 포함한다.

[0045] 염의 생산을 위한 일반적인 방법은 당업자에게 널리 공지되어 있다. 이러한 염은 통상적인 수단, 예를 들어 임의적으로 용매에서 또는 염이 불용성인 매질에서 화합물의 유리 산 또는 유기 염기 형태와 적어도 1 당량(eq)의 적절한 산 또는 염기의 반응, 및 이어지는 표준 기술(예컨대, 진공, 동결-건조 또는 여과)을 사용하는 상기 용매 또는 상기 매질의 제거에 의해 형성될 수 있다. 염은 또한, 예를 들어 적합한 이온 교환 수지를 사용하여, 염의 형태의 화합물의 상대이온을 다른 상대이온과 교환함으로써 제조될 수 있다.

[0046] 본 발명의 화합물이 상이한 거울상 이성질체 및/또는 부분입체 이성질체 형태로 존재하는 경우, 본 발명은 광학적으로 순수한 형태 또는 다른 이성질체와의 혼합물로서 존재하는 이성질체 혼합물 또는 라세미체로서 제조된 화합물에 관한 것이다. 거울상 이성질체는 반대 방향으로 같은 양만큼 편광된 광을 회전시키는 이들의 능력에 있어서만 상이하고, 각각 (+)/(S) 또는 (-)/(R) 형태로서 나타난다. 개별적인 거울상 이성질체 또는 이성질체는 당업계에 공지된 방법, 예컨대 생성물 또는 중간체의 광학 분할(예를 들어, 키랄 크로마토그래피 분리, 예컨대 키랄 HPLC, 또는 비대칭적인 합성 접근법)에 의해 제조될 수 있다. 유사하게, 본 발명의 화합물이 다른 호변 이성질체 형태, 예컨대 케토/엔올, 아미드/이미드산으로 존재하는 경우, 본 발명은 분리되는 개별적인 호변 이성질체, 및 모든 비율의 호변 이성질체의 혼합물에 관한 것이다.

- [0047] 동위원소
- [0048] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 동위원소 치환을 함유할 수 있고, 특정 원소에 대한 언급은 이의 범위 내에 원소의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소에 대한 언급은 이의 범위 내에 ^1H , $^2\text{H}(\text{D})$ 및 $^3\text{H}(\text{T})$ 를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소에 대한 언급은 각각 이의 범위 내에 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다. 동위원소의 예는 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P 및 ^{35}S 를 포함한다.
- [0049] 유사한 방식으로, 특정 작용기에 대한 언급은 또한, 문맥상 달리 언급되지 않는 한, 이의 범위 내에 동위원소 변형을 포함한다. 예를 들어, 알킬 기, 예컨대 에틸 기에 대한 언급은 또한 상기 기 내의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 또는 삼중수소 동위원소인 변형, 예를 들어 5개의 모든 수소 원자가 중수소 동위원소 형태인 에틸 기(퍼듀테로에틸 기)를 포함한다.
- [0050] 동위원소는 방사성 또는 비-방사성일 수 있다. 한 양태에서, 상기 화합물은 어떠한 방사성 동위원소도 함유하지 않는다. 이러한 화합물은 치료 용도에 바람직하다. 그러나, 다른 양태에서, 상기 화합물은 하나 이상의 방사성 동위원소를 함유할 수 있다. 이러한 방사성 동위원소를 함유하는 화합물은 진단적인 문맥에서 유용할 수 있다.
- [0051] 동위원소 표지된 화학식 I의 특정 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소, 즉 ^3H 및 ^{14}C 가 이들의 혼입의 용이함 및 즉시 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 보다 큰 동위원소, 즉 ^2H 에 의한 치환은 더욱 우수한 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건에 기인하여 치료적 특정 이점을 제공할 수 있고, 이에 따라 일부 환경에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 에 의한 치환은 수용체 점유를 검사하는 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술 또는 종래 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하는 수반되는 실시예 및 제법에 기술된 바와 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.
- [0052] 결정질 및 비결정
- [0053] 화학식 I의 화합물은 결정질 또는 비결정 형태로 존재할 수 있고, 결정질 형태 중 일부는 다형체로서 존재할 수 있고, 이는 본 발명의 범주에 포함된다. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 다수의 전통적인 분석 기술, 예컨대, 비제한적으로, 적외선 스펙트럼, 라만 스펙트럼, X-선 분말 회절, 시차 주사 열량계, 열중량 분석 및 고체 형태 핵 자기 공명을 사용하여 특징규명되고 구별될 수 있다.
- [0054] 따라서, 추가 양태에서, 본 발명은 임의의 기술된 양태에 따른 화합물을 결정질 형태로 제공한다. 화합물은 50% 내지 100% 결정질일 수 있고, 더욱 구체적으로 50% 이상 결정질, 60% 이상 결정질, 70% 이상 결정질, 80% 이상 결정질, 90% 이상 결정질, 95% 이상 결정질, 98% 이상 결정질, 99% 이상 결정질, 99.5% 이상 결정질, 또는 99.9% 이상 결정질, 예를 들어 100% 결정질이다. 다르게는, 상기 화합물은 비결정 형태일 수 있다.
- [0055] 그러나, 본원에 기술된 발명은 제조된 임의의 개시된 화합물의 모든 결정 형태, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다. 본원에 개시된 임의의 화합물이 산 또는 염기성 중심, 예컨대 카복실레이트 또는 아미노 기를 갖는 정도까지, 상기 화합물의 모든 염 형태가 본원에 포함된다. 약학 용도의 경우, 상기 염은 약학적으로 허용되는 염인 것으로 보여야 한다.
- [0056] 본 발명은 화합물 및 이의 염의 임의의 용매화물에 관한 것이다. 바람직한 용매화물은 비-독성 약학적으로 허용되는 용매(용매화 용매로 하기 지칭됨)의 분자인 본 발명의 화합물의 고체 상태 구조(예컨대, 결정 구조)로의 혼입에 의해 형성된 용매화물이다. 이러한 용매의 예는 물, 알코올(예컨대, 에탄올, 이소프로판올 및 부탄올) 및 다이메틸설폭사이드를 포함한다. 용매화물은 본 발명의 화합물을 용매화 용매를 함유하는 용매 또는 용매의 혼합물로 재결정화시킴으로써 제조될 수 있다. 용매화물이 임의의 소정 경우에 형성되는지 여부는 화합물의 결정, 널리 공지된 표준 기술, 예컨대 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량계(DSC) 및 X-선 결정학을 사용하여 분석함으로써 결정될 수 있다.
- [0057] 용매화물은 화학량론 또는 비-화학량론 용매화물일 수 있다. 특정 용매화물은 수화물일 수 있고, 수화물의 예는 반수화물, 일수화물 및 이수화물을 포함한다. 용매화물 및 이를 제조하고 특징규명하는 방법의 더욱 상세한 논의를 위해서, 문헌[Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI,

Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3]을 참고한다.

[0058] 본 발명은 본원에 정의된 화합물의 약학적으로 작용성인 유도체, 예컨대 에스터 유도체, 및/또는 본 발명의 임의의 관련 화합물과 동일한 생물학적 작용 및/또는 활성을 갖거나 제공하는 유도체에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 목적을 위하여, 상기 용어는 또한 본원에 정의된 화합물의 전구약물을 포함한다.

[0059] 관련 화합물의 용어 "전구약물"은 소정 시간(예컨대, 6 내지 24시간의 투여 간격, 즉 매일 1 내지 4회) 내에 경구 또는 비경구 투여에 따라서 생체 내에서 대사되어 실험적으로 검출가능한 양의 화합물을 형성하는 임의의 화합물을 포함한다.

[0060] 화합물의 전구약물은 이러한 전구약물이 포유동물 대상에게 투여될 때 변형이 생체 내에서 분해되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 변형은 전형적으로 모 화합물을 전구약물 치환기와 합성시킴으로써 달성된다. 전구약물은 화합물 내의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복실 또는 카보닐기가 생체 내에서 절단되어 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴, 카복실 또는 카보닐기를 재생할 수 있는 임의의 기에 결합되는 화합물을 포함한다.

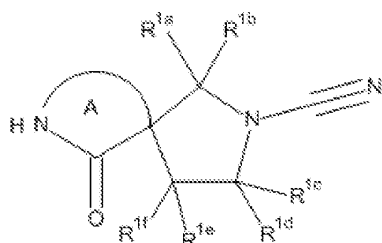
[0061] 전구약물의 예는, 비제한적으로, 하이드록실 작용기의 에스터 및 카바메이트, 카복실 작용기의 에스터 기, N-아실 유도체 및 N-만니히 염기를 포함한다. 전구약물에 대한 일반적인 정보는, 예를 들어 문헌[Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)]에서 발견될 수 있다.

[0062] 본 발명의 화합물은 생체 내에서 대사될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 대사산물은 또한 본 발명의 범주 내에 있다. 용어 "대사산물"은 세포 또는 유기체, 바람직하게는 포유동물에서 본 발명에 따른 임의의 화합물로부터 유도된 모든 분자를 지칭한다. 바람직하게는, 상기 용어는 생리학적인 조건 하에 임의의 상기 세포 또는 유기체에 존재하는 임의의 분자와는 상이한 분자에 관한 것이다.

[0063] 본원에 정의된 치료는 유일한 치료법으로서 적용될 수 있거나, 본 발명의 화합물 이외에, 통상적인 수술 또는 방사선요법 또는 화학요법을 포함할 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물은 또한 암과 연관된 병태의 치료를 위한 현존하는 치료제, 예컨대 소분자 치료제 또는 항체-기반 치료제와 병용으로 사용될 수 있다.

[0064] 본 발명의 제1 양상에 따라서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 제공된다:

[0065] [화학식 I]



[0066]

[0067] 상기 식에서,

[0068] R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1c} 및 R^{1d} 는 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하거나, R^{1d} 는 R^{1e} 와 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0069] R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 독립적으로 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리이거나, R^{1e} 는 R^{1f} 또는 R^{1d} 와 함께 임의적으로 치환된 사이클로알킬 고리를 형성하고;

[0070] 고리 A는 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 5 내지 11원 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릴 고리이다.

[0071] R^{1a} 는 수소일 수 있다. R^{1a} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R^{1a} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸일

수 있다. R^{1a} 가 C_1-C_6 알킬일 때, R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다. 상기 알킬은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 특히 불소로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0072] R^{1b} 는 수소일 수 있다. R^{1b} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R^{1b} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸일 수 있다. R^{1b} 가 C_1-C_6 알킬일 때, R^{1a} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다. 상기 알킬은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 특히 불소로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0073] R^{1c} 는 수소일 수 있다. R^{1c} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R^{1c} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸일 수 있다. R^{1c} 가 C_1-C_6 알킬일 때, R^{1a} , R^{1b} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다. 상기 알킬은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 특히 불소로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0074] R^{1d} 는 수소일 수 있다. R^{1d} 는 C_1-C_6 알킬일 수 있다. R^{1d} 는 수소 또는 C_1-C_3 알킬, 예를 들어, 메틸 또는 에틸일 수 있다. R^{1d} 가 C_1-C_6 알킬일 때, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다. 상기 알킬은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기, 특히 불소로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0075] 다르게는, R^{1a} 및 R^{1b} 는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 또한 또는 다르게는, 그러나, 바람직하게는 다르게는, R^{1c} 및 R^{1d} 는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 상기 사이클로알킬 고리는 3, 4, 5 또는 6 개의 원자, 특히 3 또는 4개의 원자를 함유할 수 있다. R^{1a} 및 R^{1b} 가 함께 C_3-C_6 사이클로알킬 고리를 형성하는 경우, R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 수소일 수 있다. R^{1c} 및 R^{1d} 가 함께 사이클로알킬 고리를 형성하는 경우, R^{1a} , R^{1b} , R^{1e} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다.

[0076] R^{1e} 는 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리일 수 있다. 알킬 및 알콕시는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 헤테로아릴 또는 아릴 고리는 할로젠, 시아노, 니트로, 아미노, 하이드록시, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_3 알킬, C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_3 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C_3-C_6 사이클로알킬, C_1-C_3 알킬아미노, C_2-C_6 알켄일아미노, 다이- C_1-C_3 알킬아미노, C_1-C_3 아실아미노, 다이- C_1-C_3 아실아미노, 카복시, C_1-C_3 알콕시카보닐, 카복시아미드, 카바모일, 모노- C_1-C_3 카바모일, 다이- C_1-C_3 카바모일, 또는 탄화수소 잔기 자체가 할로젠, 예컨대 불소, 하이드록실, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF_5 로 치환된 임의의 상기 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 특히, 상기 헤테로아릴 또는 아릴 고리는 할로젠, 시아노, 아미노, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_6 알킬로 치환될 수 있다. R^{1e} 는 수소, 불소, 비치환된 또는 치환된 C_1-C_3 알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 C_1-C_3 알콕시일 수 있다. R^{1e} 는 수소 또는 메틸일 수 있다. R^{1e} 는 수소일 수 있다. R^{1e} 는 불소일 수 있다. R^{1e} 는 메틸일 수 있다. R^{1e} 는 메톡시일 수 있다. R^{1e} 는 CF_3 일 수 있다. R^{1e} 는 OCF_3 일 수 있다. R^{1e} 가 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알콕시, 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리인 경우, R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} 및 R^{1f} 는 각각 수소일 수 있다.

[0077] R^{1f} 는 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_6

알콕시, 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리일 수 있다. 상기 알킬 및 알콕시는 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF₅로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 상기 헤테로아릴 또는 아릴 고리는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₃ 알킬, C₁-C₆ 알콕시 또는 C₁-C₃ 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, C₃-C₆ 사이클로알킬, C₁-C₃ 알킬아미노, C₂-C₆ 알켄일아미노, 다이-C₁-C₃ 알킬아미노, C₁-C₃ 아실아미노, 다이-C₁-C₃ 아실아미노, 카복시, C₁-C₃ 알콕시카보닐, 카복스아미딜, 카바모일, 모노-C₁-C₃ 카바모일, 다이-C₁-C₃ 카바모일, 또는 할로젠, 예컨대 불소, 하이드록실, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF₅로 치환된 임의의 상기 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있다. 특히, 상기 헤테로아릴 또는 아릴 고리는 할로젠, 시아노, 아미노, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₆ 알킬로 치환될 수 있다. R^{If}는 수소, 불소, 비치환된 또는 치환된 C₁-C₃ 알킬 또는 비치환된 또는 치환된 C₁-C₃ 알콕시일 수 있다. R^{If}는 수소 또는 메틸일 수 있다. R^{If}는 수소일 수 있다. R^{If}는 불소일 수 있다. R^{If}는 메틸일 수 있다. R^{If}는 메톡시일 수 있다. R^{If}는 CF₃일 수 있다. R^{If}는 OCF₃일 수 있다. R^{If}가 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리인 경우, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} 및 R^{1e}는 각각 수소일 수 있다.

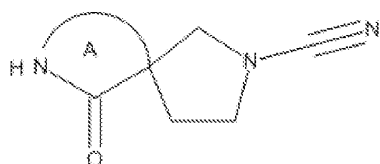
[0078] R^{1e}가 수소인 경우, R^{If}는 수소, 불소, 시아노, 하이드록실, 아미노, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알콕시, 또는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴 또는 아릴 고리이다.

[0079] 다르게는, R^{1e} 및 R^{If}는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 다르게는, R^{1e} 및 R^{1d}는 함께 사이클로알킬 고리를 형성할 수 있다. 상기 사이클로알킬 고리는 3, 4, 5 또는 6개의 원자, 특히 3 또는 4개의 원자를 함유할 수 있다. R^{1e} 및 R^{If}가 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬 고리를 형성하는 경우, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{1d}는 수소일 수 있다. R^{1e} 및 R^{1d}가 함께 C₃-C₆ 사이클로알킬 고리를 형성하는 경우, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} 및 R^{If}는 각각 수소일 수 있다.

[0080] R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} 및 R^{If}의 정의 내의 사이클로알킬 고리는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₃ 알킬아미노, C₂-C₆ 알켄일아미노, C₁-C₃ 아실아미노, 카복시, C₁-C₃ 알콕시카보닐, 카복스아미딜, 카바모일, 모노-C₁-C₃ 카바모일 및 다이-C₁-C₃ 카바모일로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고, 이때 임의의 탄화수소 잔기 자체는 하나 이상의 할로젠, 하이드록실, 시아노, 아미노, 니트로 또는 SF₅, 특히 불소로 치환될 수 있다. 특히, 상기 사이클로알킬 고리는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 아미노, 하이드록시, C₁-C₃ 알킬 및 C₁-C₃ 알콕시로부터 선택되는 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고, 이때 상기 알킬 및 알콕시는 하나 이상의 할로젠, 특히 불소로 치환될 수 있다.

[0081] 상기 화합물은 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e} 및 R^{If}가 각각 수소인 형태일 수 있다. 이러한 경우, 상기 화합물은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염일 수 있다:

[0082] [화학식 IA]



[0083]

[0084] 상기 식에서,

[0085] 고리 A는 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 5 내지 11원 단환형 또는 이환형 헤테로사이클릴 고리이다.

[0086] 고리 A는 단환형 또는 이환형일 수 있다. 고리가 이환형인 경우, 제2 고리(즉, 피롤리딘 고리에 직접 부착되지 않는 고리)는 방향족 포화일 수 있거나 부분 포화일 수 있다. 바람직하게는, 제2 고리는 방향족이다.

- [0087] 고리 A는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 5 내지 11원 (예컨대, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 11원) 헤테로사이클릴 고리이다.
- [0088] 고리 A는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 $-Q^1(R^2)_n$ 으로 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 5 또는 6원 헤테로사이클릴 고리일 수 있다.
- [0089] 다르게는, 고리 A는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 $-Q^1(R^2)_n$ 으로 임의적으로 추가로 치환될 수 있는 9, 10 또는 11원 융합된 이환형 헤테로환형 고리일 수 있다.
- [0090] 고리 A는 아미드 질소 이외에 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 이때 추가적인 헤테로원자는 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된다. 특히, 고리 A는 질소 및 산소로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 헤테로원자를 추가로 포함할 수 있다. 고리 A가 이환형 고리인 경우, 추가적인 헤테로원자는 제1 고리(즉, $-NH-C(O)-$ 를 함유하는 고리) 및/또는 제2 고리(즉, $-NH-C(O)-$ 를 함유하지 않는 융합된 고리 부분)에 존재할 수 있다.
- [0091] 고리 A는 피페리딘-2-온, 인돌린-2-온, 피페라진-2-온, 피롤리딘-2-온, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 1,5-다이하이드로벤조[e][1,4]옥사제핀-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,6-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,7-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1H)-온, 3,4-다이하이드로피라지노[2,3-b]피라진-2(1H)-온 및 1,2,3,5-테트라하이드로-4H-피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-4-온으로부터 선택될 수 있다.
- [0092] 더욱 구체적으로, 고리 A는 피롤리딘-2-온, 피페라진-2-온, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 1,5-다이하이드로벤조[e][1,4]옥사제핀-2(3H)-온 및 1,2,3,5-테트라하이드로-4H-피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-4-온으로부터 선택된다.
- [0093] 본원에 기술된 모든 경우에, 고리 A는 하나 이상의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 추가로 치환될 수 있고, 이때 각각의 경우의 $-Q^1-(R^2)_n$ 은 동일하거나 상이하고;
- [0094] n은 0 또는 1이고;
- [0095] Q^1 은 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알킬, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알콕시, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알킨일, 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-OR^5$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $CONR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3CO-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3CONR^4-C_0-C_3$ 알킬렌, $-SO_2NR^3$, $-NR^3SO_2-$, $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일렌이고;
- [0096] R^3 , R^4 및 R^{4a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;
- [0097] R^5 는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌이다.
- [0098] n이 1인 경우, R^2 는 임의적으로 치환된 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리이다(n이 0인 경우, Q^1 은 존재하고, R^2 는 부재한다).
- [0099] 고리 A는 1, 2, 3 또는 4개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 추가로 치환될 수 있다. 옥소 치환 이외에 아미드의 부분을 형성하는 치환이 존재한다.

- [0100] 특히, 고리 A는 추가로 치환될 수 없거나, 1, 2 또는 3개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 추가로 치환될 수 있다. 고리 A는 1 또는 2개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 추가로 치환될 수 있다. 각각의 경우의 $-Q^1-(R^2)_n$ 은 동일하거나 상이할 수 있다. 다르게는, 고리 A는 하나의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 추가로 치환될 수 있다. Q^1 , R^2 및 n 은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 경우에, 고리 A는 추가로 치환될 수 없다.
- [0101] 특정 양태에서, 고리 A는 추가의 임의적으로 치환된 고리로 치환되고, 즉 고리 A는 하나 이상의 $-Q^1-(R^2)_n$ 잔기(이때, 하나 이상의 잔기의 경우 n 은 1임)로 치환된다. 일반적으로, 고리 A는 단지 하나의 $-Q^1-(R^2)_n$ 잔기(이때, n 은 1임)로 치환될 것이고, 즉, 고리 A는 다른 비-고리 치환기에 이외에 존재할 수 있는 하나의 고리만으로 치환될 것이다.
- [0102] 본원에 기술된 모든 경우에, Q^1 은 할로젠(예컨대, 불소, 염소 또는 브롬), 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^3$ (예컨대, 티올), $-NR^3R^4$ (예컨대, 아미노 또는 N,N-다이메틸아미노), $-CONR^3R^4$ (예컨대, 아미도), $-NR^3COR^4$ (N-아세틸), $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$ (예컨대, 아세틸), $-C(O)OR^3$ (예컨대, 메톡시카보닐 또는 메톡시카보닐), $-SO_2R^3$ (예컨대, 메틸 설펜일), $-SO_2NR^3R^4$ (예컨대, 다이메틸아미노설펜일), $-NR^3SO_2R^4$, $-NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬(예컨대, 프로필, 이소부틸 또는 tert-부틸), 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬(예컨대, 메틸 또는 에틸), 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알콕시, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알킨일, 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-OR^5$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $CONR^3$ - C_0-C_3 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- NR^3 - C_0-C_3 알킬렌(예컨대, 메틸아미노), $-C_0-C_3$ 알킬렌- NR^3CO - C_0-C_3 알킬렌, $-NR^3CONR^4$ -, $-SO_2NR^3$ -, $-NR^3SO_2$ -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -, 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌(예컨대, 메틸렌 또는 에틸렌) 또는 임의적으로 치환된 $-C_2-C_4$ 알켄일렌(예컨대, 비닐)으로부터 선택될 수 있고, 이때 R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0103] 한 양태에서, Q^1 은 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^4R^{4a}$, $-COR^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_4$ 알킬, 임의적으로 치환된 C_1-C_2 알킬, 임의적으로 치환된 $-C_1-C_6$ 알콕시, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알켄일, 임의적으로 치환된 $-C_2-C_6$ 알킨일, 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-OR^5$ -, $-SO$ -, $-SO_2$ -, $-CO$ -, $-C(O)O$ -, $-CONR^3$ -, $-NR^3$ -, $-NR^3CO$ -, $-NR^3CONR^4$ -, $-SO_2NR^3$ -, $-NR^3SO_2$ -, $-NR^3SO_2NR^4$ -, $-NR^3C(O)O$ -, $-NR^3C(O)OR^5$ -, 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌 및 임의적으로 치환된 $-C_2-C_4$ 알켄일렌으로부터 선택되고, 이때 R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0104] n 이 0인 경우, 고리 A는 할로젠(예컨대, 불소, 염소 또는 브롬), 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^3$, $-NR^3R^4$, $-CONR^3R^4$, $-NR^3C(O)R^4$, $-NR^3C(O)NR^4R^{4a}$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, $-SO_2R^3$, $-SO_2NR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-NR^3SO_2NR^4R^{4a}$, $-NR^3C(O)OR^4$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄일 및 $-C_2-C_6$ 알킨일로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 Q^1 치환기로 추가로 치환될 수 있고, 이때 알킬, 알콕시, 알켄일 또는 알킨일은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고, 이때 R^3 , R^4 , R^{4a} 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0105] 특히, n 이 0인 경우, Q^1 은 옥소, 메틸, 에틸, CF_3 , 메톡시, 할로젠(예컨대, 불소 또는 염소), $-C(O)NR^3R^4$ 일 수 있고, 이때 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

- [0106] 특정 예에서, n 은 0이고, 고리 A는 할로젠(예컨대, 불소 또는 염소), 옥소, C_1-C_6 알킬, 또는 하나 이상의 불소로 임의적으로 치환된 C_1-C_3 알킬, 예컨대 CF_3 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 Q^1 치환기로 임의적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로사이클릴 고리이다.
- [0107] 다르게는, n 은 0이고, 고리 A는 할로젠(예컨대, 불소 또는 염소), C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_6 알콕시 또는 C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 Q^1 치환기로 임의적으로 치환된 9 또는 10원 헤테로사이클릴 고리이고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시는 하나 이상의 불소로 임의적으로 치환되거나(예컨대, CF_3) $C(O)NR^3R^4$ (이때, R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소 및 메틸임)이다.
- [0108] n 이 1인 경우, Q^1 은 공유 결합, 또는 산소 원자, 황 원자, $-OR^5-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $CONR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3-C_0-C_3$ 알킬렌, $-C_0-C_3$ 알킬렌- $NR^3CO-C_0-C_3$ 알킬렌, $-NR^3CONR^4-$, $-SO_2NR^3-$, $-NR^3SO_2-$, $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5-$, C_1-C_6 알킬렌 또는 $-C_2-C_6$ 알켄일렌으로부터 선택되는 연결기이고, 이때 상기 알킬렌 또는 알켄일렌은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고, R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0109] 특히, n 이 1인 경우, Q^1 은 공유 결합, 및 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-OR^5-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-C(O)O-$, $-CONR^3-$, $-NR^3-$, $-NR^3CO-$, $-NR^3CONR^4-$, $-SO_2NR^3-$, $-NR^3SO_2-$, $-NR^3SO_2NR^4-$, $-NR^3C(O)O-$, $-NR^3C(O)OR^5-$, C_1-C_6 알킬렌 및 $-C_2-C_6$ 알켄일렌으로부터 선택되는 연결기로부터 선택될 수 있고, 상기 알킬렌 또는 알켄일렌은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고, R^3 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같다.
- [0110] 특히, n 이 1인 경우, Q^1 은 공유 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌, 예컨대 C_1-C_3 알킬렌이고, 상기 알킬렌은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환된다.
- [0111] 고리 A가 직접적으로 또는 연결기를 통해 다른 고리로 치환되는 것, 즉, 고리 A가 하나 이상의 $-Q^1-(R^2)_n$ (이때, n 은 1임)으로 치환되는 것이 바람직하다.
- [0112] 본원에 기술된 모든 경우에, R^2 는 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리이다. R^2 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 데카하이드로나프탈렌일, 페닐, 나프틸, 나프탈렌일, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퓨릴, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 테트라졸일, 인돌일, 인돌리진일, 이소인돌일, 인돌린일, 퓨린일, 퓨라잔일, 이미다졸일, 인다졸일, 이소티아졸일, 이속사졸일, 옥사다이하졸일, 테트라졸일, 티아다이하졸일, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤즈이미다졸일, 벤조티아졸일, 나프티리딘일, 프테리딘일, 피라진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 이미다조피리딘일, 피라졸로피리딘일, 티아졸로피리딘일, 이소인돌린일, 트라이아진일, 다이하이드로피리딘일, 퀴놀살린일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 다이아제판일, 다이하이드로퓨라닐(예컨대, 2,3-다이하이드로퓨라닐, 2,5-다이하이드로퓨라닐), 다이옥솔란일, 모폴린일, 옥사졸리딘일, 옥사진안일, 인돌린일, 이소인돌린일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨라닐, 티오모폴린일, 다이하이드로피란일(예컨대, 3,4-다이하이드로피란일, 3,6-다이하이드로피란일), 호모피페라진일, 다이옥산일, 헥사하이드로피리미딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 4H-퀴놀리진일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 테트라하이드로티오펜일, 티아졸리딘일, 벤조피란일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조사진일 및 테트라하이드로이소퀴놀린일로부터 선택될 수 있다.
- [0113] R^2 는 임의적으로 치환된 5 또는 6원 단환형 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리일 수 있

다.

[0114] 다르게는, R^2 는 임의적으로 치환된 9 또는 10원 이환형 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리일 수 있다.

[0115] 특히, R^2 는 페닐, 피라졸일, 인다졸일, 피리딘일, 벤조티아졸일 및 피리미딘일로부터 선택된다. 더욱 구체적으로, R^2 는 페닐이다.

[0116] 본원에 기술된 모든 경우에, R^2 는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-COR^6$, $-Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6COR^7$, $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CONR^6R^7$, $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 및 $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$ 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환될 수 있고, 이때 상기 알킬, 알콕시, 알켄일 또는 알킨일은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고;

[0117] Q^{2a} 는 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, $-SO-$, $-SO_2-$, $-CO-$, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이고;

[0118] Q^{2b} 및 Q^{2c} 는 각각 독립적으로 공유 결합, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알킬렌 일렌이고;

[0119] R^6 , R^7 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고이고;

[0120] R^8 은 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 사이클로알킬이다.

[0121] R^2 는 할로젠, 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, $-SR^6$, $-NR^6R^7$, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-COR^6$, $-C(O)OR^6$, $-SO_2R^7$, $-SO_2NR^6R^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$, $-NR^6C(O)OR^7$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 알콕시, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$, $-Q^{2b}-NR^6R^7$, $-Q^{2b}-C(O)R^6$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)R^7$, $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$, $-Q^{2b}-SO_2R^6$, $-Q^{2b}-C(O)NR^6R^7$, $-Q^{2b}-CO_2R^6$, $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$ 및 $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개), 특히 1 또는 2개의 치환기로 치환될 수 있고, 이때 Q^{2b} 는 공유 결합, 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_6 알켄일렌이고, R^6 , R^7 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, 임의의 알킬, 알콕시, 알켄일, 알킨일, 알킬렌 또는 알켄일렌은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF_5 로부터 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2, 3 또는 4개)의 치환기로 임의적으로 치환된다.

[0122] 특히, R^2 는 할로젠(예컨대, 불소), 시아노, 옥소, C_1-C_3 알킬 또는 C_1-C_3 알콕시로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환되고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시는 불소, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$ 로 임의적으로 치환되고, Q^{2a} 는 공유 결합, 산소 원자, $-CO-$, $-SO_2-$ 또는 $-C_1-C_3$ 알킬렌이고, Q^{2b} 는 공유 결합 또는 C_1-C_3 알킬렌이고, Q^{2c} 는 공유 결합이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, R^8 은 임의적

으로 치환된 3 내지 10원 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리, 특히 3 내지 6원 단환형 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴 고리이다. 더욱 구체적으로, R^8 은 페닐, 피페라진일, 사이클로프로필, 모폴린일 및 피페리딘일로부터 선택된다.

[0123] 더욱 구체적으로, R^2 는 할로젠(예컨대, 염소 또는 불소), 시아노, 옥소, 메틸, *i*-프로필, OMe, OCF₃, O-*i*-프로필, -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂, -NHC(O)Me, 피페리딘일, -NHSO₂-사이클로프로필, Q^{2a}-페닐(이때, Q^{2a}는 공유 결합, 산소 원자 또는 메틸렌옥시임), Q^{2a}-피페라진일(이때, Q^{2a}는 공유 결합 또는 -CO-임) 및 Q^{2a}-모폴린일(이때, Q^{2a}는 -CO- 또는 -SO₂-임)로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0124] 특히, R^2 는 비치환되거나 모노치환되거나 이치환된다.

[0125] 특정 경우에, R^2 는 직접적으로 부착되거나 연결기를 통해 부착되는 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리로 임의적으로 치환된다. 상기 연결기는 산소 원자, 카보닐, -SO₂-, -NHSO₂-, 또는 임의적으로 치환된 C₁-C₃ 알킬렌일 수 있다. 상기 연결기는 산소, -CO- 또는 알킬렌쇄, 예를 들어, 메틸렌 또는 메틸렌옥시일 수 있다. 예를 들어, R^2 는 페닐, 피페리딘일, 피페라진일 및 모폴린일로부터 선택되는 5 또는 6원 고리로 치환될 수 있다. R^2 는, 고리 치환 이외에, 할로젠, 시아노, 옥소, C₁-C₃ 알킬, C₁-C₃ 알콕시(이때, 상기 알킬 또는 알콕시는 불소로 임의적으로 치환될 수 있음), -C(O)NHMe, -C(O)N(CH₃)₂ 및 -NHC(O)Me로부터 선택되는 하나 이상의 비-고리 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0126] 특정 경우에, R^2 는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 데카하이드로나프탈렌일, 페닐, 나프틸, 나프탈렌일, 피리딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 퓨릴, 피롤일, 옥사졸일, 티아졸일, 피라졸일, 테트라졸일, 인돌일, 인돌리진일, 이소인돌일, 인돌린일, 퓨린일, 퓨라잔일, 이미다졸일, 인다졸일, 이소티아졸일, 이속사졸일, 옥사다리아졸일, 테트라졸일, 티아다리아졸일, 벤조퓨라닐, 이소벤조퓨라닐, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤즈이미다졸일, 벤조티아졸일, 나프티리딘일, 프테리딘일, 피라진일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 신놀린일, 프탈라진일, 퀴나졸린일, 이미다조피리딘일, 피라졸로피리딘일, 티아졸로피리딘일, 이소인돌린일, 트리아아진일, 다이하이드로피리딘일, 퀴녹살린일, 아제티딘일, 피롤리딘일, 피페리딘일, 아제판일, 다이아제판일, 다이하이드로퓨라닐(예컨대, 2,3-다이하이드로퓨라닐, 2,5-다이하이드로퓨라닐), 다이옥솔란일, 모폴린일, 옥사졸리딘일, 옥사진안일, 인돌린일, 이소인돌린일, 피페라진일, 테트라하이드로퓨라닐, 티오모폴린일, 다이하이드로피란일(예컨대, 3,4-다이하이드로피란일, 3,6-다이하이드로피란일), 호모피페라진일, 다이옥산일, 헥사하이드로피리미딘일, 피라졸린일, 피라졸리딘일, 4H-퀴놀리진일, 퀴누클리딘일, 테트라하이드로피란일, 테트라하이드로피리딘일, 테트라하이드로피리미딘일, 테트라하이드로티오펜일, 티아졸리딘일, 벤조피란일, 테트라하이드로퀴놀린일, 다이하이드로벤조사진일 및 테트라하이드로이소퀴놀린일로부터 선택되는 3 내지 10원 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴 고리이고, 이들은 할로젠(예컨대, 불소 또는 염소), 시아노, 옥소, 니트로, 하이드록실, -SR⁶, -NR^{6,7}, -CONR^{6,7}, -NR⁶COR⁷, -NR⁶CONR⁷R^{7a}, -COR⁶, -C(O)OR⁶, -SO₂R⁶, -SO₂NR^{6,7}, -NR⁶SO₂R⁷, -NR⁶SO₂NR^{7,7a}, -NR⁶C(O)OR⁷, -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 알콕시, -C₂-C₆ 알켄일, -C₂-C₆ 알킨일, -Q^{2a}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶CONR^{7,7a}, -Q^{2b}-NR⁶CONR⁷-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR^{6,7}, -Q^{2b}-NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-COR⁶, -Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶COR⁷, -Q^{2b}-NR⁶CO-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶C(O)OR⁷, -Q^{2b}-NR⁶C(O)O-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂R⁶, -Q^{2b}-SO₂-Q^{2c}-R⁸, Q^{2b}-CONR^{6,7}, -Q^{2b}-CONR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-CO₂R⁶, -Q^{2b}-CO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-SO₂NR^{6,7}, -Q^{2b}-SO₂NR⁶-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂R⁷, -Q^{2b}-NR⁶SO₂-Q^{2c}-R⁸, -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR^{7,8} 및 -Q^{2b}-NR⁶SO₂NR⁷-Q^{2c}-R⁸로부터 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 치환기로 치환되거나 비치환되고, 상기 알킬, 알콕시, 알켄일 또는 알킨일은 할로젠, 하이드록실, 티올, 시아노, 아미노, 니트로 및 SF₅로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고, Q^{2a}는 공유 결합, 산소 원자, 황 원자, -SO-, -SO₂-, -CO-, C₁-C₆ 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C₂-C₆ 알켄일렌이고, Q^{2b} 및 Q^{2c}는 각각 독립적으로 공유 결합, 임의적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬렌 또는 임의적으로 치환된 C₂-C₆ 알킬렌일렌이고, R⁶,

R^7 및 R^{7a} 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^8 은 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴, 임의적으로 치환된 헤테로아릴, 임의적으로 치환된 아릴, 또는 임의적으로 치환된 사이클로알킬이다.

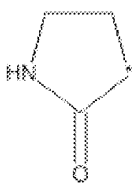
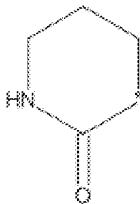
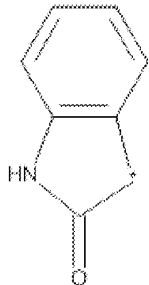
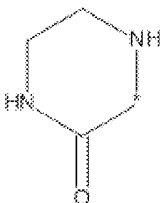
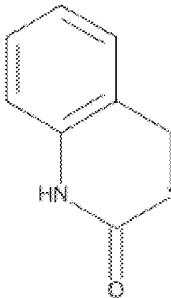
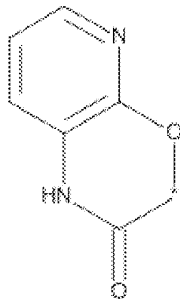
[0127] 특히, R^2 는 페닐, 피라졸일, 인다졸일, 피리딘일, 벤조티아졸일 및 피리미딘일로부터 선택될 수 있고, 이때 상기 고리는 할로젠, 시아노, 옥소, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택되는 하나 이상(예컨대, 1, 2 또는 3개)의 치환기로 치환되거나 비치환될 수 있고, 상기 알킬 또는 알콕시는 불소, $-CONR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-Q^{2a}-R^8$, $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$ 로 임의적으로 치환되고, Q^{2a} 는 공유 결합, 산소 원자, $-CO-$, $-SO_2-$ 또는 $-C_1-C_3$ 알킬렌이고, Q^{2b} 는 공유 결합 또는 C_1-C_3 알킬렌이고, Q^{2c} 는 공유 결합이고, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고, R^8 은 3 내지 10원 임의적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 고리이다.

[0128] 본 발명은 또한 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} 및 R^{1d} 가 각각 독립적으로 수소, 및 불소로 임의적으로 치환될 수 있는 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고; R^{1e} 및 R^{1f} 가 각각 독립적으로 수소, 불소, C_1-C_3 알킬 및 C_1-C_3 알콕시로부터 선택되고, 이때 상기 알킬 또는 알콕시가 불소로 임의적으로 치환되고; 고리 A가 1, 2 또는 3개의 $-Q^1-(R^2)_n$ (이때, Q^1 , R^2 및 n 은 본원에 정의된 바와 같음)으로 임의적으로 추가로 치환된 단환형 또는 이환형 5 내지 10원 헤테로사이클릴 고리인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

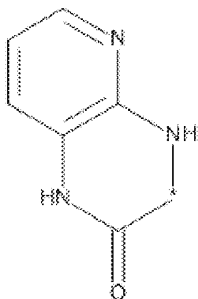
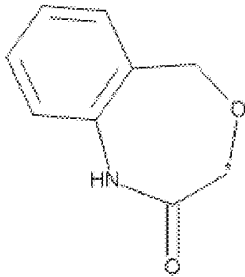
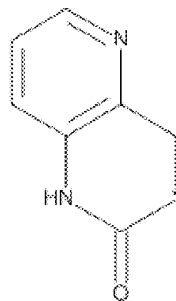
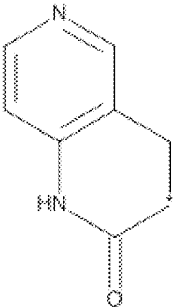
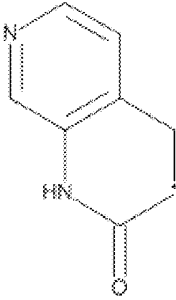
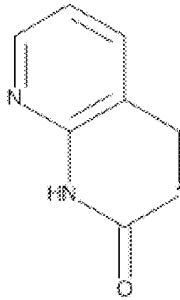
[0129] 본 발명은 또한 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 가 각각 수소이고; 고리 A가 피롤리딘-2-온, 피페라진-2-온, 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 1H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-2(3H)-온, 3,4-다이하이드로피리도[2,3-b]피라진-2(1H)-온, 1,5-다이하이드로벤조[e][1,4]옥사제핀-2(3H)-온 및 1,2,3,5-테트라하이드로-4H-피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-4-온으로부터 선택되고, 이때 상기 고리가 1, 2 또는 3개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 임의적으로 추가로 치환되고, Q^1 , R^2 및 n 이 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0130] 본 발명은 또한 R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{1e} 및 R^{1f} 가 각각 수소이고; 고리 A가 1, 2 또는 3개의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 임의적으로 추가로 치환되는 단환형 또는 이환형 5 내지 10원 헤테로사이클릴 고리이고; n 이 0 또는 1이고; R^2 가 피페리딘일, 피롤일, 페닐, 피라졸일, 이속사졸일, 인다졸일, 피리딘일, 다이하이드로피리딘일, 벤조티아졸일 및 피리미딘일로부터 선택되고; Q^1 이 본원에 정의된 바와 같은, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

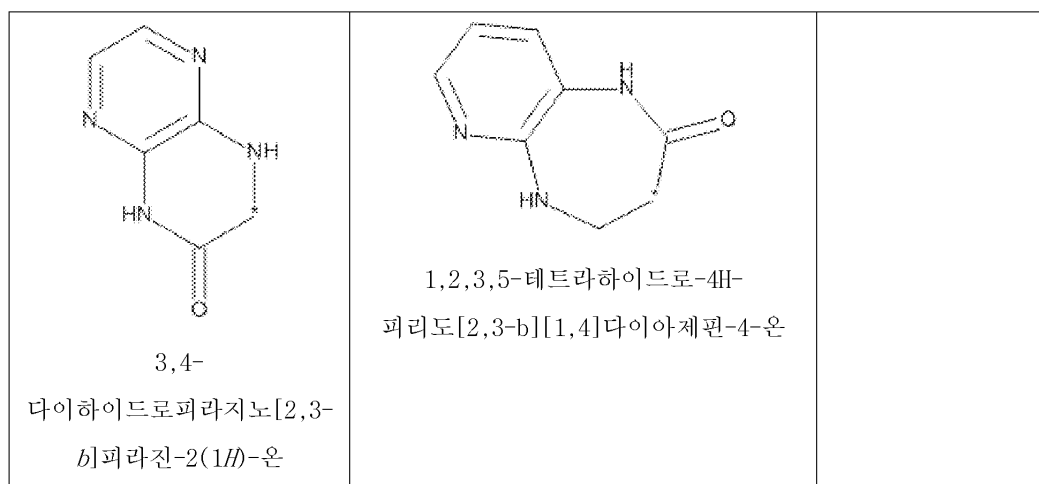
[0131] A로 표시되는 단환형 및 이환형 헤테로사이클릴 고리의 예는 하기 제시된 화합물을 포함한다:

 피롤리딘-2-온	 피페리딘-2-온	 인돌린-2-온
 피페라진-2-온	 3,4-다이하이드로퀴놀린-2(1<i>H</i>)-온	 1<i>H</i>-피리도[2,3-<i>b</i>][1,4]옥사진-2(3<i>H</i>)-온

[0132]

 3,4-다이하이드로피리도[2,3-<i>b</i>]피라진-2(1<i>H</i>)-온	 1,5-다이하이드로벤조[<i>e</i>][1,4]옥소아제핀-2(3<i>H</i>)-온	 3,4-다이하이드로-1,5-나프티리딘-2(1<i>H</i>)-온
 3,4-다이하이드로-1,6-나프티리딘-2(1<i>H</i>)-온	 3,4-다이하이드로-1,7-나프티리딘-2(1<i>H</i>)-온	 3,4-다이하이드로-1,8-나프티리딘-2(1<i>H</i>)-온

[0133]



[0134]

[0135] 이때, *는 분자의 나머지(즉, 스피로사이클을 형성하기 위한 피롤리딘 시안아미드)로의 부착 지점을 나타내고, 이때 고리는 하나 이상의 $-Q^1-(R^2)_n$ 으로 임의적으로 치환된다.

[0136] 화학식 I의 신규한 화합물의 예는 다음을 포함한다:

[0137] 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0138] 7'-클로로-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0139] 7'-메톡시-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0140] 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0141] 7'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0142] 7'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0143] 7'-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0144] 7'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0145] 7'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0146] 2'-옥소-7'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0147] 7'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0148] 7'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0149] 7'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0150] 5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸피롤린아미드;

[0151] 7'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0152] 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸벤즈아미드;

[0153] 7'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0154] 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0155] 7'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

[0156] 7'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

- [0157] 7'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0158] 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0159] 7'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0160] 7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0161] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드;
- [0162] 7'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0163] 2'-옥소-7'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0164] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0165] 3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
- [0166] N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0167] 7'-(4-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0168] 7'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0169] 7'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0170] 2'-옥소-7'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0171] N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0172] 7'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0173] 7'-(3-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0174] 7'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0175] 7'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0176] 2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0177] 6'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0178] 6'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0179] 6'-(4-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0180] 6'-(3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0181] 1-시아노-N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;
- [0182] 1-시아노-N-메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;
- [0183] 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0184] 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0185] 7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0186] 7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0187] 7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0188] 7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0189] 2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

- [0190] 2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0191] 2-옥소-6-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0192] 2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0193] 7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0194] 7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0195] 7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0196] 3-옥소-3,4-다이하이드로-1H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-2,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0197] 6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0198] (R)-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0199] (S)-2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0200] (S)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0201] (S)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0202] (R)-2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0203] (S)-2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0204] (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0205] (S)-7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0206] (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0207] (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0208] (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0209] (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0210] (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0211] (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0212] 7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0213] (8S)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0214] 7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0215] 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0216] 8-벤질-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0217] 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0218] 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0219] 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다리아제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0220] 8-메틸-7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;

- [0221] 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0222] 7'-클로로-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0223] 7'-메톡시-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0224] 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0225] 7'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0226] 7'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0227] 7'-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0228] 7'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0229] 7'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0230] 2'-옥소-7'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0231] 7'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0232] 7'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0233] 7'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0234] 5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸피롤린아미드;
- [0235] 7'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0236] 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0237] 7'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0238] 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0239] 7'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0240] 7'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0241] 7'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0242] 7'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0243] 7'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0244] 7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0245] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드;
- [0246] 7'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0247] 2'-옥소-7'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0248] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0249] 3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
- [0250] N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0251] 7'-(4-(모폴리노설폰)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0252] 7'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

릴;

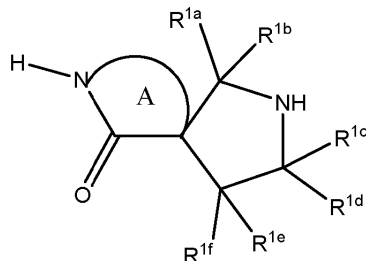
- [0253] 7'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0254] 2'-옥소-7'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0255] N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)아세트아미드;
- [0256] 7'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0257] 7'-(3-(모폴리노설폰일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0258] 7'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0259] 7'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0260] 2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0261] 6'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0262] 6'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0263] 6'-(4-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0264] 6'-(3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0265] 1-시아노-N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;
- [0266] 1-시아노-N-메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드;
- [0267] 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0268] 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0269] 7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0270] 7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0271] 7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0272] 7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0273] 2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0274] 2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0275] 2-옥소-6-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0276] 2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0277] 7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0278] 7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0279] 7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0280] 3-옥소-3,4-다이하이드로-1H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-2,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0281] 6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0282] (R)-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0283] (S)-2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0284] (S)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0285] (S)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;

- [0286] (R)-2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0287] (S)-2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0288] (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0289] (S)-7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0290] (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0291] (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0292] (S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0293] (S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0294] (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0295] (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0296] 7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0297] (8S)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0298] 7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0299] 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0300] 8-벤질-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0301] 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴;
- [0302] 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0303] 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0304] 8-메틸-7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴;
- [0305] 2-옥소-6-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0306] 7-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0307] 7-(1,4-다이에틸-1H-피라졸-5-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0308] (R)-7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0309] (R)-7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0310] 7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0311] 6'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0312] (R)-7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0313] (S)-7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0314] (R)-6'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

- [0315] 1'-시아노-N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;
- [0316] 2-옥소-6-(피페리딘-1-카보닐)-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0317] 7-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0318] 6-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0319] (S)-7-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0320] (S)-6-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0321] (S)-1'-시아노-N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;
- [0322] 1'-시아노-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;
- [0323] 1'-시아노-N-(2-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드;
- [0324] 7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0325] (R)-7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0326] (S)-7-(1-메틸-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0327] 7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0328] (R)-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0329] (S)-7-(1-(2-하이드록시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0330] 7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0331] (R)-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0332] (S)-7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0333] 7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0334] (R)-7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0335] (S)-7-(6-메톡시-2-메틸피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴;
- [0336] 2'-옥소-7'-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

- [0337] 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
- [0338] 7'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0339] 7'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0340] 6'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0341] 6'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0342] 6'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0343] 2'-옥소-6'-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0344] 2'-옥소-6'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0345] 6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0346] 5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N-메틸피롤린아미드;
- [0347] 6'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0348] 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N-메틸벤즈아미드;
- [0349] 6'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0350] 6'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0351] 6'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0352] 6'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0353] 6'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0354] 6'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0355] 6'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0356] 6'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0357] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드;
- [0358] 4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드;
- [0359] 2'-옥소-6'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0360] N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
- [0361] N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
- [0362] 6'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0363] 6'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0364] 6'-(4-(모폴리노설폰)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0365] 6'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0366] 2'-옥소-6'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;

- [0367] N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드;
- [0368] 6'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0369] 6'-(3-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0370] 6'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0371] 6'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0372] 6'-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0373] 6'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0374] 6'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0375] N-벤질-4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)벤즈아미드;
- [0376] 6'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0377] 6'-(4-(모폴리노메틸)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴;
- [0378] 3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드; 및
- [0379] 6'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴.
- [0380] 상기 열거된 각각의 화학 화합물이 본 발명의 구체적인 독립적인 양상을 나타냄을 유의하여야 한다.
- [0381] 본 발명의 추가 양상에 따라서는, 하기 화학식 II의 아민을 시아노겐 브로마이드와 반응시켜 N-CN 화합물을 형성하는 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 제조 방법이 제공된다:
- [0382] [화학식 II]



- [0383]
- [0384] 상기 식에서,
- [0385] R^{1a} 내지 R^{1f} 및 A는 상기 및 하기 정의된 바와 같다.
- [0386] 본 발명의 추가 양상에 따라서는, 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0387] 본 발명의 약학 조성물은 임의의 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 비히클과 조합된 임의의 본 발명의 화합물을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체의 예는 당업자에게 공지되어 있고, 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라 비제한적으로 보존제, 충전제, 붕해제, 습윤제, 에멀전화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 방향제, 살균제, 항진균제, 윤활제 및 분산제를 포함한다. 상기 조성물은, 예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 엘릭서, 로젠지, 좌제, 시럽 및 액체 제제, 예컨대 현탁액 및 용액의 형태일 수 있다. 본 발명의 문맥에서 용어 "약학 조성물"은 활성제를 포함하고, 추가적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 의미한다. 상기 조성물은 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 예를 들어, 희석제, 보조제, 부형제, 비히클, 보존제, 충전제, 붕해제, 습윤제, 에멀전화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 방향제, 살균제, 항진균제, 윤활제 및 분산제로부터 선택되는 성분을 함유할 수 있다.
- [0388] 본 발명의 화합물은 DUB 억제제, 특히 세잔 1 및 USP30 억제제와 관련된 질환 및 질병의 치료에 사용될 수 있다.

- [0389] 본 발명의 추가 양상에 따라서, 치료법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학 조성물이 제공된다. 특히, 본 발명의 화합물은 암의 치료, 더욱 구체적으로 DUB 활성화와 연계된 암의 치료에서 용도를 갖는다. 본 발명의 화합물은 임의의 DUB 효소, 예컨대 세잔 1 및 USP30에 대해 유용할 수 있다.
- [0390] 본원에 기술된 화합물은 DUB 활성화와 연계된 암의 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0391] 본 발명의 추가 양상에서, 약학적 효과량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물을 세잔 1 또는 USP30 활성화와 연계된 암을 앓는 개체에게 투여함을 포함하는, 세잔 1 또는 USP30 활성화와 연계된 암의 치료 또는 예방 방법이 제공된다.
- [0392] 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 암을 치료하는데 사용될 수 있다. "암" 또는 "종양"에 대한 언급은 비제한적으로 유방암, 난소암, 전립선암, 폐암, 신장암, 위암, 결장암, 고환암, 두경부암, 췌장암, 뇌암, 흑색종, 골암 또는 조직 또는 기관의 다른 암, 및 혈액 세포의 암, 예컨대 림프종 및 백혈병을 포함한다. 특정 암은 림프종, 다발성 골수종, 대장암 및 비소세포 폐암을 포함한다.
- [0393] 본원에 개시된 화합물 또는 조성물은 세잔 1 활성화와 연계된 추가적인 질병을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0394] 본원에 기술된 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물은 하나 이상의 추가적인 제제와 조합될 수 있다. 상기 화합물은 하나 이상의 추가적인 항-종양 치료제, 예를 들어 화학치료 약물 또는 다른 조절 단백질의 억제제와 조합될 수 있다. 한 양태에서, 하나 이상의 항-종양 치료제는 화학치료제이다. 화학치료제는 올라파립, 미토마이신 C, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 이온화 방사선(IR), 캄포테신, 이리노테칸, 토포테칸, 테모졸로마이드, 탁산, 5-플루오로피리미딘, 젤시타빈 및 독소루비신으로부터 선택될 수 있다. 추가 양태에서, 추가적인 항-종양 치료제는 BH-3 모방제이다. 추가 양태에서, BH-3 모방제는, 예컨대 하나 이상의 ABT-737, ABT-199, ABT-263 및 오바토클락스(Obatoclax)로부터 선택될 수 있다.
- [0395] 상기 언급된 바와 같이, 세잔 1의 억제는 염증성 반응의 감소를 야기할 것이고, 이에 따라 본 발명의 화합물(화학식 I)은 염증의 치료에 사용될 수 있다.
- [0396] 상기 논의된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 USP30 억제와 관련된 질환 및 질병의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 미토콘드리아 기능이상과 관련된 성분을 갖는 질환 또는 질병의 치료에 유용할 수 있다.
- [0397] 미토콘드리아 기능 이상은 적혈구 세포를 제외한 모든 신체 세포에 존재하는 특수한 구획인 미토콘드리아의 결함으로부터 야기된다. 미토콘드리아가 결핍되는 경우, 점점 더 적은 에너지가 세포 내에 생성되고, 세포 손상 또는 심지어 세포 사멸이 뒤따를 것이다. 이러한 과정이 신체 전반에 걸쳐 반복되는 경우, 이것이 발생하는 대상의 삶은 심각하게 위태롭게 된다. 미토콘드리아의 질병은 가장 빈번하게는 많은 에너지를 요구하는 기관, 예컨대 뇌, 심장, 간, 골격근, 신장 및 내분비 및 호흡 시스템에서 나타난다.
- [0398] 미토콘드리아 기능 이상과 관련된 병태는 미토파지 결함과 관련된 병태, 미토콘드리아 DNA의 돌연변이와 관련된 병태, 미토콘드리아 산화성 스트레스와 관련된 병태, 미토콘드리아 막 전위의 결함과 관련된 병태, 미토콘드리아 생물발생과 관련된 병태, 미토콘드리아 형상 또는 형태의 결함과 관련된 병태, 및 리소좀 저장 결함과 관련된 병태로부터 선택될 수 있다.
- [0399] 특히, 미토콘드리아 기능 이상과 관련된 병태는 신경퇴행성 질병; 다발성 경화증(MS); 미토콘드리아성 뇌병증, 젖산산증 및 뇌졸중양 에피소드(MELAS) 증후군; 레버 시신경 위축증(LHON); 암; 신경병, 운동실조, 망막 색소변성증-모계 유전된 리 증후군(NARP-MILS); 다논병; 당뇨병; 당뇨병성 신증; 대사 질환; 심부전; 심근경색을 야기하는 허혈성 심장병; 정신병, 예를 들어 정신분열증; 다발성 설파타제 결핍증(MSD); 뮤코리피드증 II(ML II); 뮤코리피드증 III(ML III); 뮤코리피드증 IV(ML IV); GM1-강글리오시드증(GM1); 신경 세로이드-리포푸신증(NCL1); 알퍼스 질병; 바스 증후군; 베타-산화 결함; 카르니틴-아실-카르니틴 결핍증; 카르니틴 결핍증; 크레아틴 결핍증 증후군; 조효소 Q10 결핍증; 복합 I 결핍증; 복합 II 결핍증; 복합 III 결핍증; 복합 IV 결핍증; 복합 V 결핍증; COX 결핍증; 만성 진행성 외안근마비 증후군(CPEO); CPT I 결핍증; CPT II 결핍증; 글루타르산노유형 II; 케아른스-세이어 증후군; 젖산산증; 장쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(LCHAD); 리 질병 또는 증후군; 치명적 유아 심근장애(LIC); 루프트병; 중간쇄 아실-CoA 탈수소효소 결핍증(MCAD); 근간대 간질 및 불완전 적색 섬유증(MERRF) 증후군; 미토콘드리아성 세포병증; 미토콘드리아 퇴행성 운동실조 증후군; 미토콘드리아 DNA 고갈 증후군; 근신경위장 장애 및 뇌병증; 퍼슨 증후군; 피루베이트 탈수소효소 결핍증; 피루베이트 카복실라제 결핍증; POLG 돌연변이; 중간/단-쇄 3-하이드록시아실-CoA 탈수소효소(M/SCHAD) 결핍증; 초장쇄 아실-CoA 탈수소효

소(VLCAD) 결핍증; 및 인지 기능 및 근육 강도의 연령-의존성 감소로부터 선택될 수 있다.

[0400] 미토콘드리아 기능이상과 관련된 병태는 CNS 질환, 예를 들어 신경퇴행성 질병일 수 있다. 신경퇴행성 질병은, 비제한적으로, 파킨슨병, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 헌팅턴병, 허혈, 뇌졸중, 레비소체 치매 및 이마관자 치매를 포함한다.

[0401] 투여 형태

[0402] 본 발명의 약학 조성물은 경구, 비경구 또는 점막 경로에 의한 투여를 위해 디자인될 수 있고, 조성물의 선택 또는 특정 형태는 투여 경로에 의존한다. 따라서, 경구 투여를 위해, 조성물은, 예를 들어, 정제, 로젠지, 당 의정, 필름, 분말, 엘릭서, 시럽, 분산액을 비롯한 액체 제제, 현탁액, 에멀전, 용액 또는 비말, 교감, 과립, 캡슐 등의 형태일 수 있다. 점막으로의 투여를 위하여, 상기 조성물은 비말, 흡입제, 분산액, 현탁액, 에멀전, 용액, 겔, 패치, 필름, 연고, 크림, 로션, 좌제 등의 형태일 수 있다. 비경구 투여를 위하여, 상기 조성물은 액체 제제, 예컨대 용액, 분산액, 에멀전 또는 현탁액, 예컨대 리포솜 조성물의 형태이다.

[0403] 비경구 투여를 위한 본 발명에 따른 제제는 멸균 수성, 수성-유기 및 유기 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다.

[0404] 이러한 투여 형태는 약학 제형 분야에 공지된 기술에 따라 제조된다. 비말 또는 흡입제의 형태의 경우, 약학 조성물은 비강으로 투여될 수 있다. 이러한 목적에 적합한 제형은 당업자에게 공지되어 있다.

[0405] 본 발명의 약학 조성물은 주사에 의해 투여될 수 있고, 주사용 멸균 액체 제제, 예컨대 리포솜 제제의 형태일 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태일 수 있다. 약학 조성물이 실온에서 고체이고, 활성 화합물의 방출을 가능하게 하는 체온에서 액체이도록 제형화된다.

[0406] 투여량은 환자의 요건, 치료되는 병태의 중증도 및 사용되는 화합물에 따라 변할 수 있다. 특정 상황을 위한 적절한 투여량의 결정은 당업자의 소관에 속한다. 일반적으로, 치료는 화합물의 최적 투여량보다 적은 보다 작은 투여량으로 개시된다. 이어서, 상황 하의 최적 효과에 도달할 때까지, 작은 증분으로 투여량을 증가시킨다.

[0407] 화합물의 효과적인 투여량의 크기는, 물론, 치료될 병태의 중증도의 성질, 특정 화합물 및 이의 투여 경로에 따라 변할 것이다. 적절한 투여량의 선택은 과도한 부담 없이 당업자의 능력에 속한다. 일일 투여량 범위는 인간 및 비-인간 동물의 체중 1 kg 당 약 10 µg 내지 약 100 mg이고, 일반적으로 투여량 당 체중 1 kg 당 약 10 µg 내지 30 mg일 수 있다. 상기 투여량은 1일 당 1 내지 3회 제공될 수 있다.

[0408] 합성 방법론

[0409] 본 발명의 화합물은 다양한 합성 경로를 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 특정 화합물에 대한 예시적인 경로는 하기 제시된다. 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 기술된 일반적인 합성 방법에 따라 합성될 수 있고, 하기 반응식에서 더욱 구체적으로 설명된다. 반응식이 예시이므로, 본 발명은 표시된 화학 반응 및 조건에 의해 제한되는 것으로 간주되어서는 안된다. 반응식에 사용된 다양한 출발 물질의 제조는 당업자의 기술에 속한다. 당업자는 필요에 따라 반응식의 개별적인 변형이 상이한 순서로 완료될 수 있음을 인정한다. 하기 반응식은 본 발명의 중간체 및 표적 화합물이 제조될 수 있는 일반적인 합성 방법을 기술한다. 추가적인 대표적인 화합물 및 이의 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체는, 당업자에게 공지된 일반적인 반응식 및 다른 물질, 화합물 및 시약에 따라 제조된 중간체를 사용하여 합성될 수 있다. 이러한 모든 화합물, 이의 입체 이성질체, 라세미 혼합물, 부분입체 이성질체 및 거울상 이성질체는 본 발명의 범주에 포함되도록 의도된다.

[0410] 열거된 모든 단일 거울상 이성질체는 키랄 제조용 HPLC 또는 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 상응하는 라세미 혼합물로부터 제조되었다.

[0411] 모든 화합물은 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS) 및/또는 ¹H NMR에 의해 특징규명되었다.

[0412] 약어:

[0413] ABPR: 자동화된 역압 조절기

[0414] AIBN: 아조비스이소부티로니트릴

[0415] Boc: tert-부톡시카보닐

[0416] br: 넓음(NMR 신호)

[0417]	CAS: 화학 초록 서비스
[0418]	d: 이중선(NMR 신호)
[0419]	DCM: 다이클로로메탄
[0420]	DIPEA: 다이이소프로필에틸아민
[0421]	DMF: N,N-다이메틸폼아미드
[0422]	DMSO: 다이메틸설폭사이드
[0423]	dppf: 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센
[0424]	ES: 전자분무
[0425]	EtOAc: 에틸 아세테이트
[0426]	h: 시간
[0427]	HATU: 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
[0428]	HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피
[0429]	IPA: 프로판-2-올
[0430]	LCMS: 액체 크로마토그래피-질량 분광법
[0431]	LiHMDS: 리튬 비스(트라이메틸실릴)아미드
[0432]	m: 다중선(NMR 신호)
[0433]	MeCN: 아세토니트릴
[0434]	MeOH: 메탄올
[0435]	MTBE: 메틸 tert-부틸 에터
[0436]	NBS: N-브로모석신이미드
[0437]	n-Bu: n-부틸
[0438]	NMR: 핵 자기 공명
[0439]	PE: 석유 에터
[0440]	Ph: 페닐
[0441]	Prep: 제조용
[0442]	psi: 제곱인치 당 파운드
[0443]	rt: 실온
[0444]	RT: 체류 시간
[0445]	s: 단일선(NMR 신호)
[0446]	t: 삼중선(NMR 신호)
[0447]	TBD: 1,5,7-트리아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔
[0448]	TEA: 트라이에틸아민
[0449]	TFA: 트라이플루오로아세트산
[0450]	THF: 테트라하이드로퓨란
[0451]	TLC: 박막 크로마토그래피

[0452] LCMS 방법

방법 1		
컬럼	BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 μm 또는 등가물	
이동상	(A) 5 mM 암모늄 아세테이트 + 물 중 0.1% 폼산 (B) MeCN 중 0.1% 폼산	
유량	0.55 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

[0453]

방법 2		
컬럼	BEH C18, 50 x 2.1 mm, 1.7 μm 또는 등가물	
이동상	(A) 5 mM 암모늄 아세테이트 + 물 중 0.1% 폼산 (B) MeCN 중 0.1% 폼산	
유량	0.45 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

[0454]

방법 3		
컬럼	X-브리지 C18, 50 x 4.6 mm, 3.5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 0.1% 암모니아 (B) MeCN 중 0.1% 암모니아	
유량	1.0 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

[0455]

방법 4		
컬럼	X-브리지 C18, 250 x 4.6 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 0.1% 암모니아 (B) MeCN 중 0.1% 암모니아	
유량	1.0 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	5
	5.00	5
	10.00	30
	15.00	30
	25.00	60
	30.00	90
	35.00	90
	35.01	5
	40.00	5

[0456]

방법 5		
컬럼	키랄팩 IC, 250 x 4.6mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 5 mM 암모늄 아세테이트 + 물 중 0.1% 폼산 (B) IPA 중 0.1% 폼산	
유량	3 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	55
	10.00	55
	10.01	95
	11.00	95
	11.01	2
	12.00	2

[0457]

방법 6		
컬럼	키랄 ART SA 250 x 4.6 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 액체 CO ₂ (B) IPA 중 0.1% 암모니아	
유량	3.0 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	2
	2.00	2
	10.00	50
	15.00	50

[0458]

방법 7		
컬럼	X브리지 C18, 150 x 19 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 20 mM 암모늄 아세테이트 (B) MeCN:MeOH (50:50)	
유량	15 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	0
	32.00	10
	32.01	100
	35.00	100
	35.01	0
	40.00	0

[0459]

방법 8		
컬럼	에길런트 TC-C18, 50 x 2.1 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 0.04% TFA (B) MeCN 중 0.02% TFA	
유량	0.8 mL/분	
구배	시간	%B
	0.00	1
	0.40	1
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	1
	4.50	1

[0460]

방법 9		
컬럼	YMC 트라이아트 C18 150 x 4.6 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트 (B) MeCN	
유량	1.0 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	0
	5.00	0
	10.00	30
	13.00	70
	15.00	90
	17.00	90
	17.01	0
	20.00	0

[0461]

방법 10		
컬럼	X 브리지 쉘드 RP18, 2.1 x 50 mm, 5 μ m 또는 등가물	
이동상	(A) 물 중 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (B) MeCN	
유량	0.80 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	5
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	5
	4.50	5

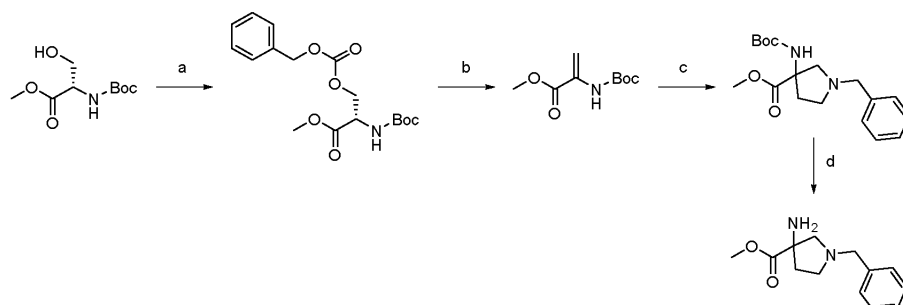
[0462]

방법 11		
컬럼	에길런트 TC-C18, 2.1 x 50 mm, 5 μ m 또는 동가물	
이동상	(A) 물 중 0.04% TFA (B) MeCN 중 0.02% TFA	
유량	0.80 mL/분	
구배	시간	%B
	0.01	10
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	10
	4.50	10

[0463]

[0464]

중간체 A 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트



[0465]

[0466]

단계 a. DCM(600 mL) 중 메틸 (tert-부톡시카보닐)-L-세리네이트(CAS 번호 2766-43-0; 30 g, 136.9 mmol)의 교반 용액에 -50℃의 피리딘(27.03 g, 342.1 mmol)을 첨가하였다. 벤질 클로로폼에이트(23.35 g, 136.9 mmol)를 -50℃의 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 10% 시트르산 용액(1,500 mL)에 붓고, 유기 상을 분리하고, 수성 상을 DCM(2 x 300 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 메틸 0-((벤질옥시)카보닐)-N-(tert-부톡시카보닐)-L-세리네이트(22.0 g, 62.323 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 3, 4.98분, MS: ES+ 354.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.49 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.35 - 4.40 (m, 2 H), 4.21 - 4.27 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H).

[0467]

단계 b. DMF(150 mL) 중 메틸 0-((벤질옥시)카보닐)-N-(tert-부톡시카보닐)-L-세리네이트(22.0 g, 62.3 mmol)의 교반 용액에 실온의 K₂CO₃(17.2 g, 124.6 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(2,000 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트(11.0 g, 54.726 mmol)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.39 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H).

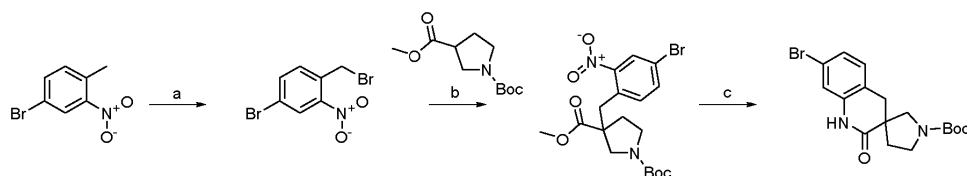
[0468]

단계 c. DCM(250 mL) 중 메틸 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트(11 g, 54.726 mmol) 및 N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)벤질아민(CAS 번호 93102-05-7; 12.97 g, 54.7 mmol)의 교반 용액에 질소 대기 하에 0℃의 TFA(0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 포화 NaHCO₃ 용액(1,500 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 DCM(2 x 200 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에

농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(5-헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(9.0 g, 26.9 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 3, 4.69분, MS: ES+ 335.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.59 (s, 1 H), 7.28 (m, 4 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5 H), 2.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.68 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.58 - 2.61 (m, 1 H), 2.47 - 2.49 (m, 1 H), 2.17 - 2.21 (m, 1 H), 1.97 - 1.99 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H).

[0469] **단계 d.** DCM(15 mL) 중 메틸 1-벤질-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(0.8 g, 2.39 mmol)의 교반 용액에 0°C의 TFA(4 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, DCM(2 x 20 mL)으로 공비 증류시켰다. 생성된 잔사를 EtOAc(50 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO_3 용액(3 x 50 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(0.57 g, 정량적)를 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 0.90분, MS: ES+ 235.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.22 - 7.33 (m, 5 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 2.88 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 2.68 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 2.54 - 2.58 (m, 1 H), 2.38 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H).

[0470] **중간체 B** *tert*-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트



[0471]

[0472] 시약 및 조건: a) NBS, AIBN, CCl_4 , 76°C, 16h; b) LiHMDS, THF, -78°C, 1h; rt, 16h; c) Fe, NH_4Cl , THF/물, 60°C, 16 h.

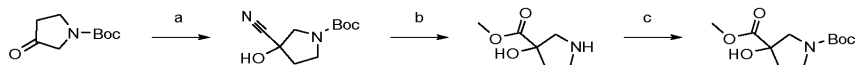
[0473] **단계 a.** CCl_4 (600 mL) 중 4-브로모-1-메틸-2-니트로-벤젠(60 g, 277 mmol, 1.0 eq) 및 NBS(59.3 g, 333 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에 AIBN(5.47 g, 33.3 mmol, 0.12 eq)을 N_2 하에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 76°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 2 M NaHCO_3 (2 x 250 mL) 및 염수(400 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0~5% EtOAc/PE)로 정제하여 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-니트로-벤젠(40 g, 135 mmol, 48.8% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.19 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

[0474] **단계 b.** THF(450 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(31.1 g, 135 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 LiHMDS(1 M, 203 mL, 1.5 eq)를 N_2 하에 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반한 후, THF(150 mL) 중 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-니트로-벤젠(40 g, 135 mmol, 1.0 eq)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 목적 화합물이 검출되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을, 포화 NH_4Cl 용액(500 mL)을 실온에서 첨가함으로써 급랭시키고, 이어서 EtOAc(5 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 1,000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0~30% EtOAc/PE)로 정제하였다. 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-[(4-브로모-2-니트로-페닐)메틸]-피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(15 g, 33.8 mmol, 24.9% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.04 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=8.0$, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.49 (m, 5H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[0475] **단계 c.** THF(250 mL) 및 물(250 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-[(4-브로모-2-니트로-페닐)메틸]-피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(15 g, 33.8 mmol, 1.0 eq)의 혼합물에 Fe(18.9 g, 338 mmol, 10.0 eq) 및 NH_4Cl (18.1 g,

338 mmol, 11.8 mL, 10.0 eq)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(2 x 60 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(0-5% DCM/MeOH의 용리액)로 정제하였다. tert-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(12 g, 31.4 mmol, 93.0% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.34 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.06 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.89 (q, J=11.6 Hz, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9 H).

[0476] 중간체 C 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-하이드록시피롤리딘-1,3-다이카복실레이트



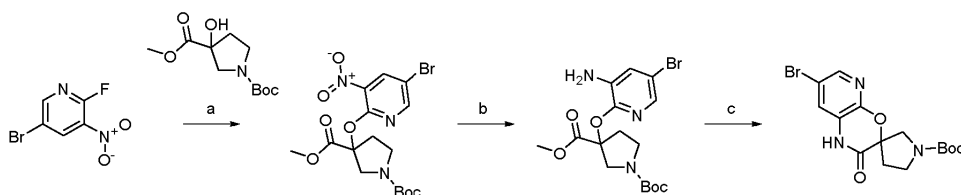
시약 및 조건: a) NaCN, NaHCO₃, Et₂O, 물; b) HCl, 1,4-다이옥산, 물; c) Boc₂O, EtOAc, NaHCO₃ (aq); d) Cs₂CO₃, DMF; e) Fe, NH₄Cl, THF, 물; f) TFA, DCM; g) CNBr, K₂CO₃, THF.

[0479] 단계 a. 다이에틸 에터(50 mL) 및 물(8 mL) 중 N-Boc-3-피롤리딘온(CAS 번호 101385-93-7; 4.0 g, 21.6 mmol)의 교반 용액에 0℃의 물(5 mL) 중 NaHCO₃(3.6 g, 43 mmol)을 첨가하였다. NaCN(3.17 g, 64.8 mmol)을 0℃의 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(500 mL)에 붓고, 다이에틸 에터(2 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 3-시아노-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.21 g, 19.9 mmol)를 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.90 (s, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.20 - 3.32 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H).

[0480] 단계 b. MeOH(10.5 mL) 중 tert-부틸 3-시아노-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.2 g, 19.8 mmol)의 교반 용액에 0℃의 1,4-다이옥산(42 mL) 중 4 M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 과량의 용매를 감압 하에 증류시켜 메틸 3-하이드록시피롤리딘-3-카복실레이트 HCl 염(4.2 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 3, 1.140분, MS: ES+ 146.07.

[0481] 단계 c. EtOAc(42 mL) 중 메틸 3-하이드록시피롤리딘-3-카복실레이트 HCl 염(4.2 g, 23.204 mmol)의 교반 용액에 포화 NaHCO₃ 용액(42 mL)을 실온에서 첨가하였다. Boc 무수물(10.12 g, 46.4 mmol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(200 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-하이드록시피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(2.2 g, 8.979 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.90분, MS: ES+ 246.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 5.87 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.91 - 1.94 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

[0482] 중간체 D tert-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1,2-다이하이드로-2'H-스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트



[0484] 단계 a. THF(30 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-하이드록시피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(중간체 C; 0.5 g,

2.04 mmol)의 교반 용액에 나트륨 비스(트라이메틸실릴)아미드 용액(THF 중 1 M; 2.04 mL, 2.04 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 5분 동안 교반하였다. THF(1 mL) 중 2-플루오로-3-니트로-5-브로모피리딘(CAS 번호 886372-98-1; 0.493 g, 2.24 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 -40℃까지 5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을, 포화 암모늄 클로라이드 용액(20 mL)을 -40℃에서 천천히 첨가함으로써 급랭시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 동일한 방법에 의해 제조된 동일한 규모의 3개의 다른 회분과 합하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 염수(30 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 12% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(1.65 g, 3.697 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.539분, MS: ES+ 390.2, 392.2 (M-2) (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.78 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 4.00 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 2.39 - 2.45 (m, 2 H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 9 H).

[0485]

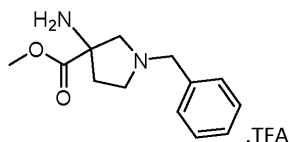
단계 b. THF:물(1:1; 8 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((5-브로모-3-니트로피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.8 g, 1.793 mmol)의 교반 용액에 철 분말(1.0 g, 17.927 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.957 g, 17.93 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 18시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 동일한 방법에 의해 제조된 동일한 규모의 하나의 다른 회분과 합하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 여과하였다. 셀라이트 층을 EtOAc(100 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 물(50 mL)에 부었다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc(3 x 50 mL)로 재추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 7-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트 및 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트의 약 2:3 혼합물(1.45 g, 정량적)을 수득하였다. 수득한 혼합물을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다. LCMS: 방법 1, 2.218분, 2.429분, MS: ES+ 328.0, 329.0 (M+2) (M-56), 416.1, 418.1.

[0486]

단계 c. THF(20 mL) 중 tert-부틸 7-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트 및 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((3-아미노-5-브로모피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트의 약 2:3 혼합물(0.7 g, 1.689 mmol)의 교반 용액에 실온에서 1,5,7-트라이아자바이사이클로[4.4.0]데크-5-엔(0.235 g, 1.689 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 방법에 의해 동일한 규모로 제조된 하나의 다른 회분과 합하였다. 수득한 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 25% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 7-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(1.3 g, 3.618 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.125분, MS: ES+ 328.0, 330.0 (M+2) (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.21 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.64 - 3.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H), 2.20 - 2.22 (m, 1 H), 1.40 (d, J=10.0 Hz, 9 H).

[0487]

중간체 E 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 TFA 염



[0488]

[0489]

단계 a. DCM(300 mL) 중 Boc-L-세린 메틸 에스테르(CAS 번호 2766-43-0; 30.0 g, 136.9 mmol)의 용액에 -50℃의 피리딘(28.8 mL, 342 mmol)을 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 벤질 클로로폼에이트(25.67 g, 150.5 mmol)를 -50℃의 반응 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온까지 점진적으로 증가시켰다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 15시간 후, 추가의 피리딘(22.0 mL, 274 mmol) 및 벤질 클로로폼에이트(23.3 g, 136.9 mmol)를 -50℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 50% 시트르산 용액(500 mL)으로 급랭시키고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수

집하고, 포화 NaHCO_3 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 n-헥산(200 mL)으로 마쇄하여 메틸 0-((벤질옥시)카보닐)-N-(tert-부톡시카보닐)-L-세리네이트(33.25 g, 94.155 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 3, 4.94분, MS: ES+ 354.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.48 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 5 H), 5.14 (s, 2H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 4.23 - 4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

[0490]

단계 b. DMF(330 mL) 중 메틸 0-((벤질옥시)카보닐)-N-(tert-부톡시카보닐)-L-세리네이트(33.0 g, 93.48 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (25.88 g, 186.97 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C 에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(1,000 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 용액(3 x 50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 3% EtOAc)로 정제하여 메틸 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트(10.39 g, 51.66 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.25분. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.49 (s, 1), 3.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0491]

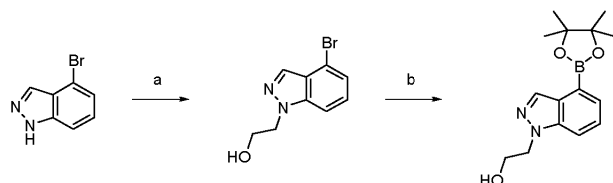
단계 c. DCM(103 mL) 중 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)아크릴레이트(10.3 g, 51.24 mmol)의 용액에 TFA(0.26 mL)를 0°C 에서 첨가하였다. N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)-벤질아민(13.35 g, 56.37 mmol)을 반응 혼합물에 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 에서 15분 동안 교반한 후, 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 15시간 후, 미반응된 출발 물질이 관찰되었고, 이에 따라 N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)-벤질아민(3.64 g, 15.373 mmol)을 다시 반응 혼합물에 0°C 에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(250 mL)에 붓고, Na_2CO_3 을 사용하여 염기성화시켰다. 생성된 혼합물을 DCM(2 x 150 mL)으로 추출하고, 합한 유기 상을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(13.80 g, 41.294 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 3, 4.68분, MS: ES+ 335.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.59 (s, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 3.57 - 3.62 (m, 5H), 2.99 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 2.67 (d, $J=10$ Hz, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.99 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

[0492]

단계 d. DCM(20 mL) 중 메틸 1-벤질-3-((tert-부톡시카보닐)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(2.00 g, 5.99 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 10 mL)로 마쇄하여 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 TFA 염(2.50 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 0.70분, MS: ES+ 235.4.

[0493]

중간체 F 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-일)에탄-1-올



[0494]

[0495]

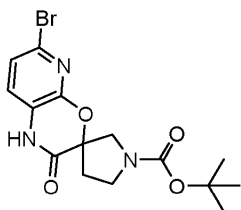
단계 a. DMF(20 mL) 중 4-브로모-1H-인다졸(CAS 번호 186407-74-9; 1.000 g, 5.076 mmol)의 용액에 2-브로모에탄올(0.43 mL, 6.091 mmol) 및 K_2CO_3 (1.400 g, 10.145 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 100°C 까지 가열하였다. 생성된 혼합물을 빙랭된 물(50 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 헥산(50 mL)으로 세척하고, 고진공 하에 건조하였다. 수득한 고체 물질은 LCMS에 의한 2:1 구조 이성질체 비를 함유하였다. 목적 생성물을 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 23% EtOAc)에 의해 단리하여 2-(4-브로모-1H-인다졸-1-일)에탄-1-올(0.700 g, 2.904 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.629분, MS: ES+ 241.20, 243.20; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8.03 (s, 1 H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 4.87 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H), 4.62 (t, $J=5.2$ Hz, 2 H), 3.78 - 3.82 (m, 2 H).

[0496]

단계 b. 1,4-다이옥산(10 mL) 중 2-(4-브로모-1H-인다졸-1-일)에탄-1-올(0.700 g, 2.904 mmol)의 용액에 비

스(피나콜라토)다이보란(1.102 g, 4.356 mmol) 및 KOAc(0.569 g, 5.808 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 탈기시킨 후, PdCl₂(dppf)(0.212 g, 0.290 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고, 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 n-헥산(10 mL)으로 세척하여 2-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1H-인다졸-1-일)에탄-1-올(1.0 g)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.880분, MS: ES+ 289.50 [M+1]. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

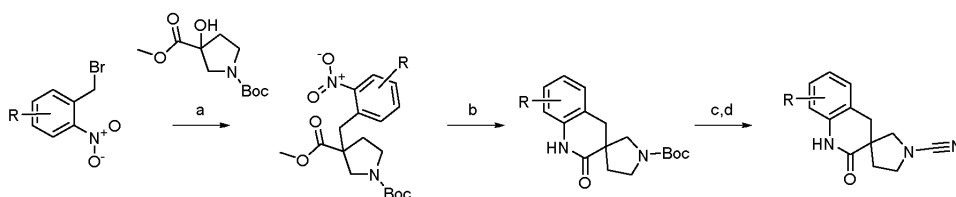
[0497] **중간체 G** *tert*-부틸 6-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-*b*][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트



[0498]

[0499] 2,6-다이브로모-3-니트로피리딘(CAS 번호 55304-80-8)을 사용하여 **중간체 D**와 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS: 방법 1, 1.892분, MS: ES+ 384.40, 386.40, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.23 (br s, 1 H), 7.31 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 3 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.21 - 2.24 (m, 1 H), 1.42 (d, J= 10.4 Hz, 9 H).

[0500] [반응식 1]

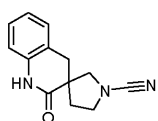


[0501]

[0502] 시약 및 조건: a) i) LiHMDS, 헥산, THF; b) 10% Pd/C, H₂, MeOH OR Fe, NH₄Cl, THF, 물; c) TFA, DCM; d) CNBr, K₂CO₃, THF.

[0503] **실시예 1** 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴

[0504] 반응식 1에 따른 합성



[0505]

[0506] **단계 a.** 무수 THF(15 mL) 중 *tert*-부틸 메틸 피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(CAS 번호 122684-33-7; 1.0 g, 4.367 mmol)의 교반 용액에 헥산 중 1 M LiHMDS(1.08 g, 6.55 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 2-니트로벤질 브로마이드(1.03 g, 4.803 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 용액(20 mL)에 붓고, 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 조 물질을 플래시 크로마토그래피(헥산 중 6% EtOAc)로 정제하여 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-니트로벤질)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.48 g, 1.319 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.41분, MS: ES+ 365.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 6 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 2.15 - 2.19 (m, 1 H), 1.88 - 1.93 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

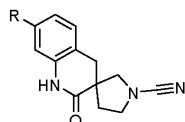
[0507] **단계 b.** MeOH(10 mL) 중 1-(*tert*-부틸) 3-메틸 3-(2-니트로벤질)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.2 g, 0.549

mmol)의 용액에 10% 무수 Pd/C(0.2 g)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂ 기체로 실온에서 0.5시간 동안 퍼징하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(0.14 g, 0.463 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.20분, MS: ES+ 247.4 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.71 - 3.76 (m, 2 H), 3.49 - 3.69 (m, 2 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.47 (s, 9 H).

[0508] **단계 c.** DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(0.13 g, 0.43 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온 TFA 염(0.09 g, 0.285 mmol)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 1.46분, MS: ES+ 203.3.

[0509] **단계 d.** THF(10 mL) 중 1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온 TFA 염(0.08 g, 0.253 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.174 g, 1.265 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 시아노젠 브로마이드(0.032 g, 0.304 mmol)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과하고, 과량의 THF를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴(0.022 g, 0.096 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 2, 3.26분, MS: ES+ 228.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.36 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 6.93 - 6.97 (m, 1 H), 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.02 (d, J= 16 Hz, 1 H), 2.89 (s, J=15.6 Hz, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H).

[0510] **표 1**의 화합물을 **실시예 1**에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.



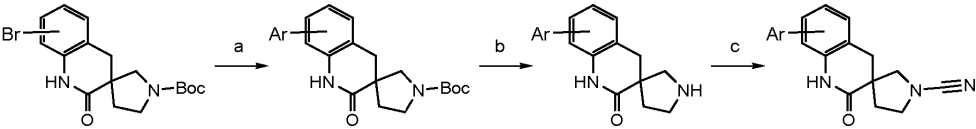
[0511]

[표 1]

실시예	R-	명칭	패턴 할라이드 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ESI	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
2	Cl-	7'-클로로-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	52311-59-8	2	3.710	262.18	10.64 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.67 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.01 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 1.98 - 2.02 (m, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H).
3	MeO-	7'-메톡시-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	57559-52-1	3	3.171	256.20	10.28 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 - 6.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.20 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H).

[0513]

[반응식 2]

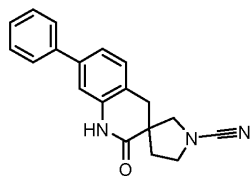


[0515]

[0516] 시약 및 조건: a) ArB(OH)₂, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, 1,4-다이옥산, 물; b) TFA, DCM 또는 HCl/ EtOAc; c) CNBr, K₂CO₃, THF 또는 CNBr, NaHCO₃, EtOH.

[0517] 실시예 4 2'-옥소-7'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴

[0518] 반응식 2에 따른 합성



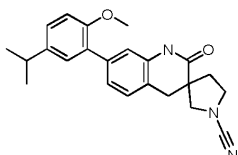
[0519]

[0520] **단계 a.** 1,4-다이옥산:물(8:2, 10 mL) 중 tert-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(**중간체 B**; 0.25 g, 0.655 mmol)의 교반 용액에 페닐보론산(0.16 g, 1.311 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.427 g, 1.311 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 탈기시킨 후, Pd(PPh₃)₄(0.075 g, 0.065 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(30 mL)에 붓고, EtOAc(5 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 염수(2 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 18% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 2'-옥소-7'-페닐-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(0.21g, 0.552 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.54분, MS: ES+ 323.4 (M-56).

[0521] **단계 b 및 c.** 표제 화합물을, **실시예 1**의 단계 c 및 d와 유사한 과정에 따라 상기 중간체를 사용하여 합성하였다. LCMS: 방법 2, 4.23분, MS: ES+ 304.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.45 (s, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 2 H), 7.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.95 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.03 - 2.09 (m, 1H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).

[0522] **실시예 5** 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴

[0523] 반응식 2에 따른 합성



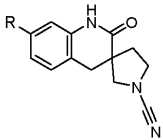
[0524]

[0525] **단계 a.** 1,4-다이옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 tert-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(**중간체 B**; 0.2 mmol), (5-이소프로필-2-메톡시페닐)보론산(0.2 mmol) 및 Cs₂CO₃(0.6 mmol, 3 eq)의 용액에 Pd(PPh₃)₄(0.2 eq)를 실온에서 질소 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 prep-TLC(PE/EtOAc=1:1)로 정제하여 tert-부틸 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-2',4'-다이하이드로-1'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트를 수득하였다.

[0526] **단계 b.** EtOAc(1 mL) 중 tert-부틸 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-2',4'-다이하이드로-1'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트의 용액에 HCl/EtOAc(4 M, 1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'(4'H)-온을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0527] **단계 c.** EtOH(2 mL) 중 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-1'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'(4'H)-온의 용액에 시아노젠 브로마이드(0.2 mmol) 및 NaHCO₃(0.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 제조용 역상 HPLC(A: 물 중 0.078% CH₃COONH₄, B: MeCN)로 정제하여 7'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-2',4'-다이하이드로-1'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴(37.25mg, 99.2 μmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 8, 3.353분, MS: ES+ 376.1.

[0528] 표 2의 화합물을 실시예 5에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다.

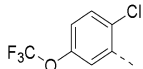
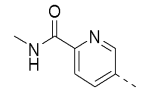
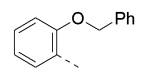
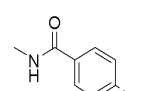
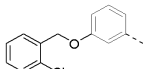
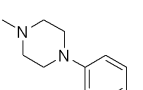
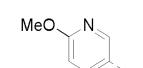
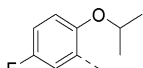


[0529]

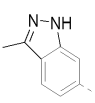
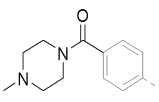
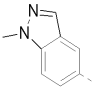
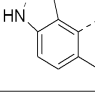
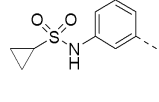
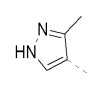
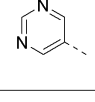
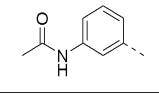
[0530] [표 2]

실시예	R	명칭	보론산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
6		7'-([1,1'-바이페닐]-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	5122-94-1	11	2.862	380.1
7		7'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	146631-00-7	11	2.835	410.1
8		7'-(2-플루오로-5-메틸페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	166328-16-1	8	3.214	336.1
9		7'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1072945-82-4	8	2.761	329
10		7'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	847818-74-0	10	2.59	308.1
11		2'-옥소-7'-(4-페녹시페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	51067-38-0	11	2.848	396.1
12		7'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1022151-50-3	10	2.567	308.1
13		7'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	126747-14-6	8	2.974	329.1

[0531]

실시예	R	명칭	보론산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
14		7'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1022922-16-2	11	3.133	422.1
15		5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸피롤리다미드	1006876-27-2	10	2.615	362.1
16		7'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	190661-29-1	11	3.104	410.1
17		4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N-메틸벤즈아미드	121177-82-0	8	2.702	361
18		7'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	845551-45-3	11	3.244	444.1
19		7'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	229009-40-9	8	2.492	402.2
20		7'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	13472-61-2	8	2.875	335.1
21		7'-(5-플루오로-2-이소프로폭시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-	480438-63-9	8	3.271	380.1

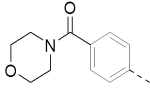
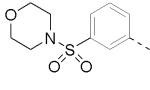
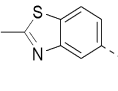
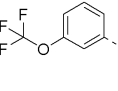
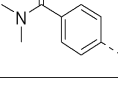
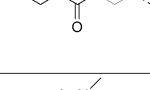
[0532]

실시예	R	명칭	보론산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
		퀴놀린]-1-카보니트릴				
22		7'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1245816-26-5	8	2.853	358.1
23		7'-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	832114-06-4	8	2.148	430
24		7'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	590418-08-9	8	2.688	358
25		7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1245816-10-7	8	2.87	358.1
26		N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드	1072945-67-5	8	2.486	423
27		7'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	936250-20-3	10	2.045	308
28		2'-옥소-7'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	109299-78-7	10	1.921	306
29		N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-	521069-03-4	8	2.278	361

[0533]

실시예	R	명칭	보론산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
		퀴놀린]-7'- (일)페닐)아세트아미드				
30		3-(1-시아노-2'-옥소- 1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘- 3,3'-퀴놀린]-7'-일)- N,N-다이메틸벤즈아미드	373384- 14-6	10	2.291	375
31		N-(4-(1-시아노-2'- 옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-7'- 일)페닐)아세트아미드	101251- 09-6	8	2.459	361
32		7'-(4- (모폴리노설폰)페닐)- 2'-옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	486422- 68-8	8	2.701	453
33		7'-(3,5-다이메틸-1H- 피라졸-4-일)-2'-옥소- 1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘- 3,3'-퀴놀린]-1- 카보니트릴	857530- 80-4	10	2.57	322. 1
34		7'-(2-메틸피리딘-4- 일)-2'-옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	579476- 63-4	8	2.321	319. 1
35		2'-옥소-7'-(3- (피페리딘-1-일)페닐)- 1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘- 3,3'-퀴놀린]-1- 카보니트릴	852227- 97-5	11	1.828	387. 1
36		N-(2-(1-시아노-2'- 옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-7'- 일)페닐)아세트아미드	169760- 16-1	8	2.292	361. 1

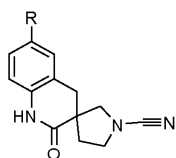
[0534]

실시예	R	명칭	보론산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
37		7'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	656239-38-2	8	2.304	417.1
38		7'-(3-(모폴리노실포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	871329-60-1	8	2.952	453.1
39		7'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피롤리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	1002309-52-5	10	1.852	335.1
40		7'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	590417-67-7	8	2.677	375.1
88		2'-옥소-7'-(3-(트라이플루오로메톡시)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	179113-90-7	11	3.222	388.0
89		4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드	405520-68-5	10	2.813	375.2
90		7'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	957060-92-3	8	2.842	430.3
91		7'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	911318-81-5	8	2.907	307.0

[0535]

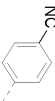
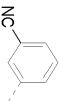
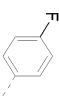
[0536]

4-브로모-2-(브로모메틸)-1-니트로벤젠을 사용하는, **중간체 B/실시예 4**에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 **표 3.1** 및 **3.2**의 화합물을 합성하였다.



[0537]

[표 3.1]

실시예	R	명칭	보통산 CAS 번호	LC/MS 방법	LC/MS RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
41	Ph-	2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2''H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	98-80-6	3	4.39	304.1	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
42		6'-(4-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2''H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	126747-14-6	2	3.97	329.2	10.54 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 4 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.11 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
43		6'-(3-시아노페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2''H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	150255-96-2	2	3.95	329.2	10.51 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H).
44		6'-(4-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2''H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	1765-93-1	2	4.03	322.2	10.45 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H),

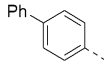
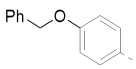
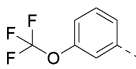
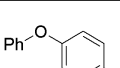
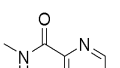
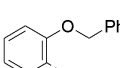
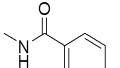
[0538]

[0539]

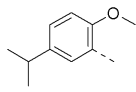
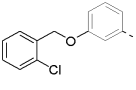
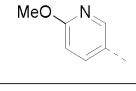
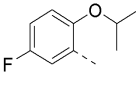
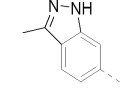
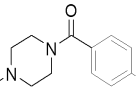
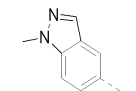
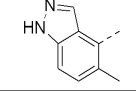
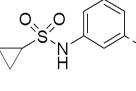
		퀴놀린]-1-카보나이트릴					3.26 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.09 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 1.99 – 2.07 (m, 1 H), 1.76 – 1.81 (m, 1 H).
45		6'-((3-플루오로페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보나이트릴	768-35-4	2	4.04	322.3 4	10.49 (s, 1 H), 7.54 – 7.58 (m, 2 H), 7.44 – 7.49 (m, 3 H), 7.13 – 7.17 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.51 – 3.57 (m, 1 H), 3.40 – 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1.99 – 2.07 (m, 1 H), 1.76 – 1.83 (m, 1 H).

[0540]

[0541] [표 3.2]

실시예	R	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
92		6'-([1,1'-바이페닐]-4-일)- 2'-옥소-1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	11	3.029	380. 1
93		6'-(4-(벤질옥시)페닐)-2'- 옥소-1',4'-다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	10	3.243	410. 1
94		6'-(1-메틸-1H-피라졸-5-일)- 2'-옥소-1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.827	308. 1
95		2'-옥소-6'-(3- (트라이플루오로메톡시)페닐)- 1',4'-다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	10	3.172	388. 1
96		2'-옥소-6'-(4-페녹시페닐)- 1',4'-다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	8	3.428	396. 1
97		6'-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)- 2'-옥소-1',4'-다이하이드로- 2'H-스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.768	308. 1
98		5-(1-시아노-2'-옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-6'-일)-N- 메틸피롤리딘아미드	10	1.857	362. 1
99		6'-(2-(벤질옥시)페닐)-2'- 옥소-1',4'-다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-1-카보니트릴	10	3.197	410. 1
100		4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'- 다이하이드로-2'H- 스피로[피롤리딘-3,3'- 퀴놀린]-6'-일)-N- 메틸벤즈아미드	8	2.306	361. 2

[0542]

실시예	R	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
101		6'-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	3.302	376. 2
102		6'-(3-((2-클로로벤질)옥시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	11	3.134	444. 1
103		6'-(6-메톡시피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.570	335. 1
104		6'-(5-플루오로-2-이소프로필옥시페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	3.185	380. 2
105		6'-(3-메틸-1H-인다졸-6-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.564	358. 2
106		6'-(4-(4-메틸피페리딘-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.032	430. 2
107		6'-(1-메틸-1H-인다졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.551	358. 2
108		6'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.586	358. 2
109		N-(3-(1-아자노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6-일)페닐)사이클로프로판설폰아미드	8	2.651	423. 1

[0543]

실시예	R	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
110		4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드	10	1.976	375. 1
111		2'-옥소-6'-(피리미딘-5-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.573	306. 1
112		N-(3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드	8	2.382	361. 1
113		N-(4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드	8	2.315	361. 2
114		6'-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.049	430. 2
115		6'-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.671	307. 1
116		6'-(4-(모폴리노설폰닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.612	453. 1
117		6'-(3,5-다이메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.660	322. 1
118		2'-옥소-6'-(3-(피페리딘-1-일)페닐)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	11	1.886	387. 2

[0544]

실시예	R	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
119		N-(2-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)페닐)아세트아미드	10	1.874	361. 1
120		6'-(4-(모폴린-4-카보닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.347	417. 2
121		6'-(3-(모폴리노설포닐)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	2.207	470. 2
122		6'-(1-메틸-6-옥소-1,6-다이하이드로피리딘-3-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.538	335. 1
123		6'-(2-메틸벤조[d]티아졸-5-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	2.750	375. 1
124		6'-(3,5-다이메틸이속사졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	2.324	323. 2
125		6'-(2-클로로-5-(트라이플루오로메톡시)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	3.215	422. 1
126		6'-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	1.966	402. 3
127		N-벤질-4-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)벤즈아미드	10	2.769	437. 2

[0545]

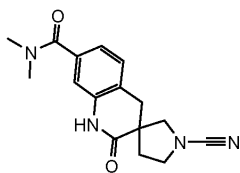
실시예	R	명칭	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+
128		6'-(3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	10	1.984	308. 2
129		6'-(4-(모폴리노메틸)페닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	1.906	403. 3
130		3-(1-시아노-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-6'-일)-N,N-다이메틸벤즈아미드	10	2.275	375. 1
131		6'-(2-메틸피리딘-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴	8	1.706	319. 2

[0546]

[0547]

실시예 46 1-시아노-N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복시아

미트



[0548]

[0549]

단계 a. MeOH(20 mL) 중 tert-부틸 7'-브로모-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(**중간체 B**; 0.75 g, 1.967 mmol)의 교반 용액에 나트륨 아세테이트(0.81 g, 9.837 mmol) 및 PdCl₂(dppf) DCM 복합체(0.32 g)를 실온에서 오토클레이브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 30 kg 일산화탄소 압력 하에 4일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 셀라이트 하이플로우를 통해 여과하고, MeOH(5 x 30 mL)로 세척하였다. 여액을 진공 하에 농축하고, 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 38% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 7'-메틸 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1,7'-다이카복실레이트(0.37 g, 1.025 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.159분, MS: ES+ 305.08 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.36 (m, 2 H), 2.96 - 3.11 (m, 3 H), 1.91- 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H), 1.39 (d, J=4.8 Hz, 9 H).

[0550]

단계 b. THF:물(1:1; 20 mL) 중 1-(tert-부틸) 7'-메틸 2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1,7'-다이카복실레이트(0.35 g, 0.969 mmol)의 교반 용액에 NaOH(0.077 g, 1.939 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 묽은 HCl(30 mL)로 산성화시키고, EtOAc(10 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 1-(tert-부톡시카보닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복실산(0.26 g, 0.749 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.929분, MS: ES+ 291.1 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.92 (br s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 3.22 - 3.34 (m, 2 H), 2.95 - 3.10 (m, 3 H), 1.99 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.73 (m, 1 H), 1.38 (d, J=4.4 Hz, 9 H).

[0551]

단계 c. THF(10 mL) 중 1-(tert-부톡시카보닐)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복실산(0.25 g, 0.72 mmol)의 교반 용액에 HATU(0.41 g, 1.08 mmol) 및 DIPEA(0.185 g, 1.44 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 25분 동안 교반하였다. 다이메틸아민의 용액(THF 중 2 M; 0.72 mL, 1.44 mmol)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 포화 NaHCO₃ 용액(25 mL)으로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 80% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 7'-(다이메틸카바모일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(0.26 g, 0.696 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.909분, MS: ES+ 318.18 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.36 (s, 1 H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 1 H), 6.87 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.36 - 3.69 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.07 - 3.11 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 8 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

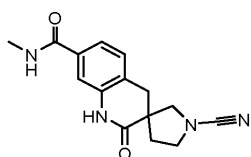
[0552]

단계 d. THF(3 mL) 중 tert-부틸 7'-(다이메틸카바모일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카복실레이트(0.25 g, 0.669 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.25 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 생성된 조 물질을 헥산으로 세척하고, 진공 하에 건조하여 N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복사미드 TFA 염(0.21 g, 0.542 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.289분, MS: ES+ 274.21; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.6 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, 1.2 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.66 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.16

(t, $J=7.6$ Hz, 2 H), 3.00 - 3.06 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).

[0553] **단계 e.** THF(12 mL) 중 N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드 TFA 염(0.2 g, 0.516 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (0.356 g, 2.584 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과하고, THF(30 mL)로 세척하고, 여액을 진공 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(컬럼을 헥산으로 패킹하고; EtOAc의 구배를 100% 까지 점진적으로 증가시켰다)로 정제하여 1-시아노-N,N-다이메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드(0.13 g, 0.435 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 2, 2.833분, MS: ES+ 299.21; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.46 (s, 1 H), 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.97 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.69 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.24 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.00 - 2.07 (m, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H).

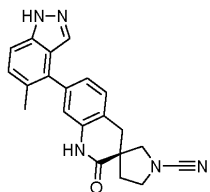
[0554] **실시예 47** 1-시아노-N-메틸-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-7'-카복스아미드



[0555]

[0556] **단계 a 내지 e.** 단계 c에서 메틸아민(THF 중 2 M)을 사용하는, **실시예 46**과 유사한 과정에 따라 표제 화합물을 합성하였다. LCMS: 방법 2 RT 2.493분, MS: ES+ 285.27; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.47 (s, 1 H), 8.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.26 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 2.75 (d, $J=4.4$ Hz, 3 H), 1.97 - 2.03 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H).

[0557] **실시예 132** (R)-7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보닐트릴



[0558]

[0559] **단계 a.** MeOH(120 mL) 중 4-브로모-2-니트로벤즈알데하이드(CAS 번호 5551-12-2; 10.000 g, 43.478 mmol)의 용액에 이소프로필리텐 말론에이트(CAS 번호 2033-24-1; 6.260 g, 43.478 mmol), 다이에틸 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-3,5-피리딘다이카복실레이트(CAS 번호 1149-23-1; 11.000 g, 43.478 mmol) 및 L-프롤린 (CAS 번호 147-85-3; 0.99 g, 8.690 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 플래시 크로마토그래피(n-헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여 5-(4-브로모-2-니트로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온(14.500 g, 40.503 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 3.269분, MS: ES+ 358.0, 359.0.

[0560] **단계 b.** MeOH(120 mL) 중 5-(4-브로모-2-니트로벤질)-2,2-다이메틸-1,3-다이옥산-4,6-다이온(14.00 g, 39.106 mmol)의 용액에 N,N-다이메틸메틸렌이미늄 요오다이드(CAS 번호 33797-51-2; 18.08 g, 97.297 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃까지 16시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 감압 하에 증류하였다. 생성된 혼합물을 다이에틸 에터(500 mL)에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(3 x 100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(n-헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여 에틸 2-(4-브로모-2-니트로벤질) 아크릴레이트(10.00 g, 31.847 mmol)를 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

[0561] **단계 c.** MeCN(80 mL) 중 에틸 2-(4-브로모-2-니트로벤질) 아크릴레이트(10.00 g, 31.847 mmol)의 용액에

MeCN(20 mL) 중 N-(메톡시메틸)-N-(트라이메틸실릴메틸)벤즈아민(CAS 번호 93102-05-7; 9.829 g, 41.471 mmol)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. AgF(4.444 g, 35.030 mmol)를 분획식으로 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(100 mL)로 세척하였다. 여액을 물(100 mL)로 희석하고, EtOAc(10 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산 중 11% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-(4-브로모-2-니트로벤질) 피롤리딘-3-카복실레이트(11.500 g, 26.558 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.904, MS: ES+ 433.1, 435.1

[0562]

단계 d. THF(100 mL) 중 메틸 1-벤질-3-(4-브로모-2-니트로벤질) 피롤리딘-3-카복실레이트(11.50 g, 26.558 mmol)의 용액에 물(100 mL) 중 NH₄Cl(14.20 g, 265.47 mmol)의 용액 및 이어서 Fe 분말(14.81 g, 265.41 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃까지 16시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc(5 x 100 mL)로 세척하였다. 생성된 여액을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(10 x 100 mL)에서 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산 중 80-100% EtOAc)로 정제하여 1-벤질-7'-브로모-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온 피리딘(7.140 g, 19.245 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.781, MS: ES+ 371.1, 373.1.

[0563]

단계 e. 1,4-다이옥산:물(4:1, 12 mL) 중 1-벤질-7'-브로모-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온 피리딘(0.300 g, 0.801 mmol) 및 5-메틸-1H-인다졸-4-일보론산(CAS 번호 1245816-10-7; 0.214 g, 1.216 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃(0.528 g, 1.624 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 탈기시킨 후, Pd(PPh₃)₄(0.046 g, 0.039 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(20 mL)로 희석하고, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 플래시 크로마토그래피(n-헥산 중 40-80 % EtOAc)로 정제하여 1-벤질-7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온(0.200 g, 0.473 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.783분, MS: ES+ 423.52.

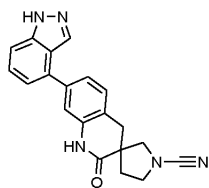
[0564]

단계 f. THF(10 mL) 중 1-벤질-7'-(5-메틸-1H-인다졸-4-일)-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-2'-온(0.180 g, 0.426 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.058 g, 0.420 mmol) 및 CNBr(0.045 g, 0.426 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(5 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 DCM 중 3% MeOH)로 정제하고, prep TLC(DCM 중 3% MeOH)로 더욱 정제하여 목적 화합물의 라세미체(0.037 g, 0.104 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.776분, MS: ES+ 358.40, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).

[0565]

유량 70.0 mL/분 및 100 bar의 ABPR로 키랄팩 IB 250 x 20.0 mm, 5 μm 컬럼 상에서 13분에 걸쳐 액체 CO₂ 중 25% IPA를 사용하는 키랄 SFC 정제에 의해 거울상 이성질체를 분리하여 표제 화합물을 수득하였다. 절대 입체 화학을 **실시예 63**과 유사하게 할당하였다. LCMS: 방법 1 RT 1.888분, MS: ES+ 358.32; 키랄 HPLC: 컬럼 키랄팩 IB 250 x 4.6 mm, 5 μm, 유량 1 mL/분, 6.82분, n-헥산 중 40% IPA, RT 9.26분; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H).

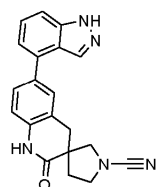
[0566] **실시예 133** 7'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴



[0567]

[0568] **단계 e**의 인다졸-4-보론산(CAS 번호 1023595-17-6)을 사용하는, **실시예 132**의 **단계 a** 내지 **f**와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LCMS: 방법 3 RT 3.815분, MS: ES+ 343.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.24 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 3 H), 7.20 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.28 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 1 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 1 H).

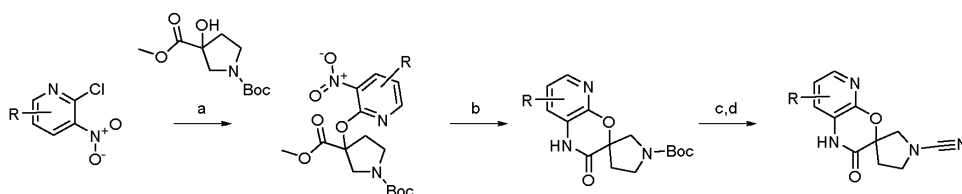
[0569] **실시예 134** 6'-(1H-인다졸-4-일)-2'-옥소-1',4'-다이하이드로-2'H-스피로[피롤리딘-3,3'-퀴놀린]-1-카보니트릴



[0570]

[0571] 제1 단계에서 5-브로모-2-니트로벤즈알데하이드(CAS 번호 20357-20-4)를 사용하는, **실시예 133**과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS: 방법 3 RT 3.517분, MS: ES+ 344.06; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 13.19 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.50 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H).

[0572] [반응식 3]

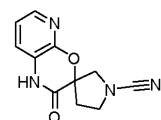


[0573]

[0574] 시약 및 조건: a) Cs₂CO₃, DMF, 60°C; b) Fe, NH₄Cl, THF, 물, 60°C; c) TFA, DCM, 0°C; d) CNBr, K₂CO₃, THF, 0°C.

[0575] **실시예 48** 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴

[0576] **반응식 3**에 따른 합성



[0577]

[0578] **단계 a.** DMF(10 mL) 중 2-클로로-3-니트로피리딘(CAS 번호 5470-18-8; 0.5 g, 3.154 mmol)의 교반 용액에 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-하이드록시피롤리딘-1,3-다리카복실레이트(**중간체 C**; 0.62 g, 2.524 mmol) 및 Cs₂CO₃(3.08 g, 9.463 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 빙랭된 물(100 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서

건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를, 중성 알루미나를 사용하는 플래시 크로마토그래피 (헥산 중 25% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((3-니트로피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.12 g, 0.327 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.20분, MS: ES+ 368.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.51 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 8.44 (dd, *J*=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.68 - 3.71 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.44 - 3.48 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H).

[0579]

단계 b. THF:물(1:1; 10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((3-니트로피리딘-2-일)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.1 g, 0.272 mmol)의 교반 용액에 철 분말(0.15 g, 2.724 mmol) 및 NH₄Cl(0.15 g, 2.724 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 여액을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를, 중성 알루미나를 사용하는 플래시 크로마토그래피 (DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.065 g, 0.213 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.95분, MS: ES+ 306.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.09 (s, 1 H), 7.85 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J*=1.6 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (dd, *J*=4.8 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 - 2.17 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

[0580]

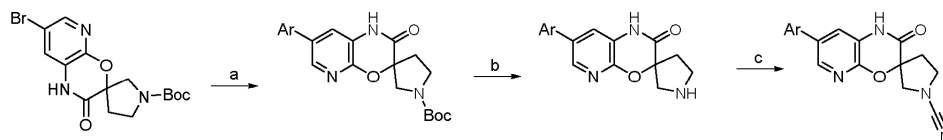
단계 c. DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.06 g, 0.197 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.3 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 DCM(3 x 5 mL)으로 공비 증류하고, 헥산(2 x 3 mL)으로 마쇄하여 스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온 TFA 염(0.08 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 0.44분, MS: ES+ 206.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.29 (s, 1 H), 9.48 (br, s, 1 H), 7.80 (d, *J*=4.0 Hz, 1 H), 7.33 (d, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.13 (t, *J*=6.0 Hz, 1 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.63 - 3.66 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 2.31 - 2.36 (m, 2 H).

[0581]

단계 d. THF(5 mL) 중 스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온 TFA 염(0.08 g, 0.25 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.17 g, 1.253 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 시아노젠 브로마이드(0.032 g, 0.301 mmol)를 반응 혼합물 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물 여과하고, 과량의 THF를 감압 하에 증류하였다. 생성된 잔사를, 중성 알루미나를 사용하는 플래시 크로마토그래피(DCM 중 5% MeOH)로 정제하여 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.04 g, 0.174 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3, 2.40분, MS: ES+ 231.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.18 (s, 1 H), 7.87 (d, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J*=4.8 Hz, 7.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J*=11.6 Hz, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H).

[0582]

[반응식 4]

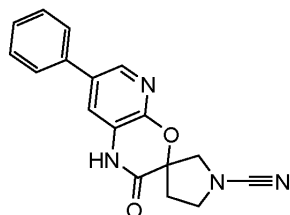


[0583]

[0584]

시약 및 조건: a) Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 1,4-다이옥산, 물; b) TFA, DCM; c) 시아노젠 브로마이드, K₂CO₃, THF.

[0585] 실시예 49 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



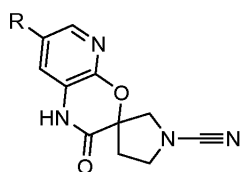
[0586]

[0587] 단계 a. 1,4-다이옥산:물(4:1; 10 mL) 중 tert-부틸 7-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(중간체 D; 0.25 g, 0.651 mmol)의 교반 용액에 Cs₂CO₃(0.423 g, 1.301 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20분 동안 탈기시킨 후, Pd(PPh₃)₄(0.075 g, 0.065 mmol) 및 페닐보론산(0.158 g, 1.301 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 30% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.22 g, 0.783 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.328분, MS: ES+ 382.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.50 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 7.41 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 1.42 (d, J=10.0 Hz, 9 H).

[0588] 단계 b. DCM(10 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.21 g, 0.551 mmol)의 교반 용액에 TFA(1.05 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 DCM(2 x 20 mL)으로 공비 증류하였다. 수득한 물질을 다이에틸 에터(2 x 20 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조하여 7-페닐스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온 TFA 염(0.21 g, 0.531 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.578분, MS: ES+ 282.18.

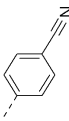
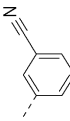
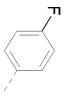
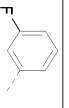
[0589] 단계 c. THF(10 mL) 중 7-페닐스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온 TFA 염(0.2 g, 0.506 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.208, 1.517 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 0℃의 시아노젠 브로마이드(0.063 g, 0.607 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 염수(20 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 1.4% MeOH)로 정제하여 2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.085 g, 0.278 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.855분, MS: ES+ 307.37; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.28 (s, 1 H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 7.50 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 7.41 (J=7.6 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=1.2 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.32 (m, 1 H).

[0590] 표 4의 화합물을 실시예 49와 유사한 방식으로 제조하였다.



[0591]

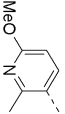
[표 4]

실시예	R	명칭	보통산 CAS 번호	LC/MS 방법	LC/MS RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
50		7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나트릴	126747-14-6	2	3.38	332.1 3	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
51		7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나트릴	150255-96-2	2	3.39	332.0 8	11.34 (s, 1 H), 8.27 (d, J=2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, J=10.8 Hz, 1H), 3.77 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
52		7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나트릴	1765-93-1	2	3.53	325.1 4	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).
53		7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-	768-35-4	2	3.64	325.0 9	11.29 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H).

[0592]

[0593]

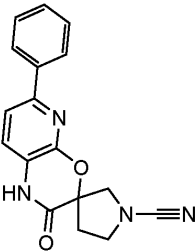
실시예	R	명칭	보통산 CAS 번호	LC/MS 방법	LC/MS RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
		다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나이트릴					3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
135		7-(III-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나이트릴	1023595-17-6	3	2.826	346.98	13.33 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).
136		7-(I-메틸-III-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나이트릴	1001907-60-3	3	2.988	361.10	11.23 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).
137		7-(I-(2-하이드록시에틸)-III-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-	중간체 F	3	2.596	391.15	11.24 (s, 1 H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.86 - 4.88 (m, 1 H), 4.46 - 4.49 (m, 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.77 - 3.83 (m, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H).

실시예	R	명칭	보통산 CAS 번호	LCMS 방법	LCMS RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
138		7-(6-페독사-2- 카보니트릴 테틸피리딘-3-일)-2- 옥소-1,2- 다이하이드로스피로[피 리도[2,3- b][1,4]옥사진-3,3'- 피롤리딘]-1'- 카보니트릴	459856- 12-3	3	3.107	352.1 0	11.24 (s, 1 H), 7.86 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 3.88 - 3.90 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 - 3.79 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

[0595]

[0596]

실시예 54 2-옥소-6-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



[0597]

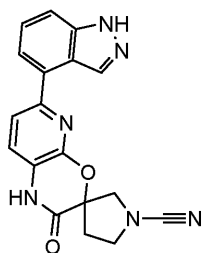
[0598]

중간체 G 및 2,6-다이클로로-3-니트로피리딘을 사용하는, 실시예 49와 유사한 방법에 의해 제조하였다. LCMS: 방법 2 RT 3.624분, MS: ES+ 307.21; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11.25 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 4 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.30 - 2.32 (m, 1 H).

[0599]

실시예 139 6-(1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-

카보니트릴



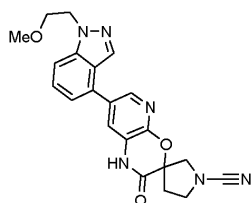
[0600]

[0601]

중간체 G 및 2,6-다이클로로-3-니트로-피리딘을 사용하는, **실시예 135**와 유사한 방법에 의해 제조하였다. LCMS: 방법 3 RT 2.947분, MS ES+ 347.05; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 13.20 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.67 - 3.71 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

[0602]

실시예 140 7-(1-(2-메톡시에틸)-1H-인다졸-4-일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



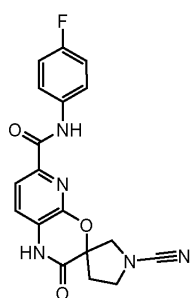
[0603]

[0604]

2-브로모에틸 메틸 에터(CAS 번호 6482-24-2)를 사용하는 **중간체 F/실시예 137**과 유사한 방법으로 제조하였다. LCMS: 방법 3 RT 3.072분, MS: ES+ 405.15; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 11.26 (s, 1 H), 8.23 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.73 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 6.8 Hz, 1 H), 4.61 - 4.63 (m, 2 H), 4.00 - 4.03 (m, 1 H), 3.77 - 3.90 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

[0605]

실시예 141 1'-시아노-N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드



[0606]

[0607]

단계 a. 무수 MeOH(5 mL) 중 tert-부틸 6-브로모-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(**중간체 G**; 0.300 g, 0.783 mmol)의 용액에 오토클레이브에서 제조된 실온의 NaOAc(0.322 g, 3.912 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 탈기시킨 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ DCM 복합체 (0.046 g, 0.039 mmol)를 실온에서 첨가하고, 25 kg/cm^2 H_2 압력을 오토클레이브에 적용하였다. 반응 혼합물을 100°C 까지 48시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 방법에 의해 동일한 규모로 제조된 하나의 다른 회분과 합하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 생성된 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 1.7% MeOH)로 정제하여 1'-(tert-부틸) 6-메틸 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1',6-다이카

복실레이트(0.400 g, 1.102 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.658분, MS: ES+ 364.58 [M+1].

[0608]

단계 b. THF:물(1:1, 5 mL) 중 1'-(tert-부틸) 6-메틸 2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1',6-다이카복실레이트(0.400 g, 1.102 mmol)의 용액에 NaOH(0.088 g, 2.203 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 포화 시트르산 용액을 사용하여 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(3 x 50 mL)에서 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 1'-(tert-부톡시카보닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복실산(0.350 g, 1.003 mmol)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 1.507분. MS: ES+ 350.60 [M+1].

[0609]

단계 c. THF(5 mL) 중 1'-(tert-부톡시카보닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복실산(0.330 g, 0.945 mmol)의 교반 용액에 HATU(0.538 g, 1.418 mmol) 및 DIPEA(0.244 g, 1.890 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 4-플루오로 아닐린(CAS 번호 371-40-4; 0.126 g, 1.134 mmol)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 2.2% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 6-((4-플루오로페닐)카바모일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.250 g, 0.565 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.059분, MS: ES+ 443.70 [M+1].

[0610]

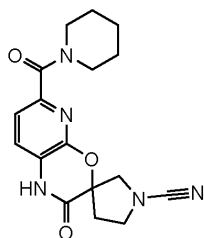
단계 d. DCM(10 mL) 중 tert-부틸 6-((4-플루오로페닐)카바모일)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.250 g, 0.565 mmol)의 용액에 TFA(1.25 mL, 5 V)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. MTBE(3 x 5 mL)를 사용하여 수득한 잔사를 공-증류하였다. 생성된 잔사를 MTBE(2 x 5 mL)로 마쇄하였다. 수득한 잔사를 고진공 하에 건조하여 N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사아미드 TFA 염(0.250 g)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 1, 1.406분, MS: ES+ 343.50 [M+1].

[0611]

단계 e. THF(5 mL) 중 N-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사아미드 TFA 염(0.250 g, 0.548 mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.234 g, 1.695 mmol)을 실온에서 수득하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각하고, CNBr(0.058 g, 0.547 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 물(50 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 건조하여 표제 화합물(0.150 g, 0.408 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3 RT 3.558 분, MS ES- 366.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.52 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.85 - 7.86 (m, 3 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 3.90 - 3.93 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H).

[0612]

실시예 142 2-옥소-6-(피페리딘-1-카보닐)-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보닐트릴



[0613]

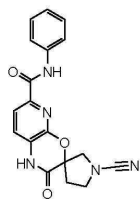
[0614]

단계 c의 피페리딘을 사용하는, **실시예 141**과 유사한 방법에 의해 제조하였다. LCMS: 방법 2 RT 2.859분, MS ES+ 342.42; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.34 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 1 H), 3.75 - 3.77 (m, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 6 H), 2.36 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.45 - 1.61 (m, 6 H).

[0615]

실시예 143 1'-시아노-2-옥소-N-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복

스아미드



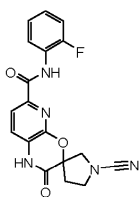
[0616]

[0617]

단계 c의 아닐린을 사용하는, 실시예 141과 유사한 방법에 의해 제조하였다. LCMS: 방법 3 RT 3.337분, MH⁺ ES- 348.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.55 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 3 H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.93 - 3.96 (m, 1 H), 3.83 - 3.86 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).

[0618]

실시예 144 1'-시아노-N-(2-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-6-카복사미드



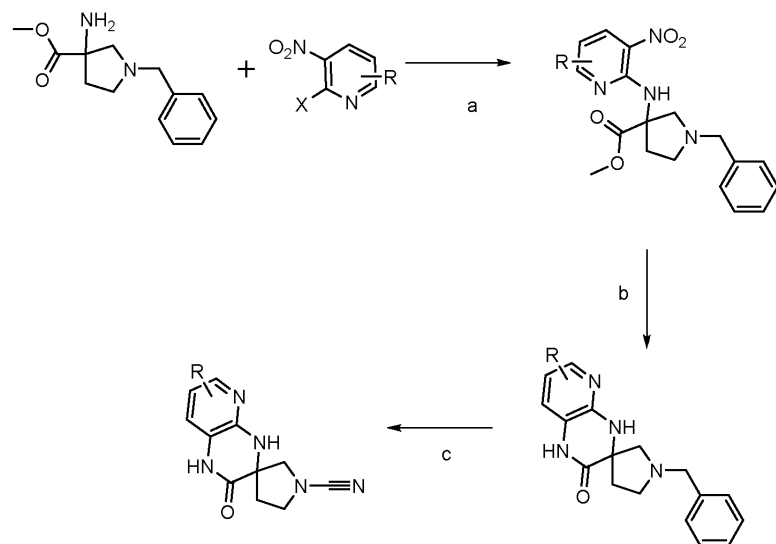
[0619]

[0620]

단계 c의 2-플루오로아닐린을 사용하는, 실시예 141과 유사한 방법에 의해 제조하였다. LCMS: 방법 3, RT 3.392분, MS ES- 366.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.58 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.93 - 7.95 (m, 1 H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 3.91 - 3.93 (m, 1 H), 3.85 - 3.88 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).

[0621]

[반응식 5]



[0622]

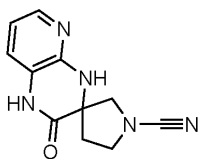
[0623]

시약 및 조건: a) K₂CO₃, 톨루엔; b) Fe, NH₄Cl, THF, 물; c) CNBr, K₂CO₃, THF.

[0624]

실시예 55 2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴

[0625] 반응식 5에 따른 합성



[0626]

[0627] 단계 a. 톨루엔(15 mL) 중 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(중간체 A; 0.3 g, 1.280 mmol) 및 2-플루오로-3-니트로피리딘(CAS 번호 1480-87-1; 0.236 g, 1.665 mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.265g, 1.921 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10-15% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(0.17 g, 0.477 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.82분, MS: ES+ 357.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.45 - 8.47 (m, 1 H), 8.37 - 8.40 (m, 1 H), 7.90 (br, s, 1 H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.07 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.90 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.12 - 2.16 (m, 1 H).

[0628]

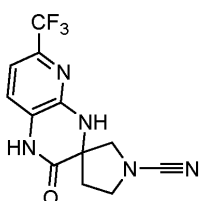
단계 b. THF(5 mL) 중 메틸 1-벤질-3-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-3-카복실레이트(0.19 g, 0.534 mmol)의 교반 용액에 실온의 물(5 mL) 중 암모늄 클로라이드(0.285 g, 5.331 mmol)의 용액을 첨가하였다. 철 분말(0.29 g, 5.337 mmol)을 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 1'-벤질-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-2-온(0.08 g, 0.272 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.39분, MS: ES+ 295.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.46 (s, 1 H), 7.65 (dd, J=1.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.31 (m, 4 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.97 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.60 - 6.63 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.84 - 2.87 (m, 1 H), 2.63 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 2 H), 1.81 - 1.84 (m, 1 H).

[0629]

단계 c. THF(10 mL) 중 1'-벤질-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-2-온(0.07 g, 0.238 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.066 g, 0.476 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 시아노젠 브로마이드(0.025 g, 0.238 mmol)를 0℃의 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.03 g, 0.131 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3, 2.44분, MS: ES+ 230.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, J=1.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 3.78 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.46 (q, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H).

[0630]

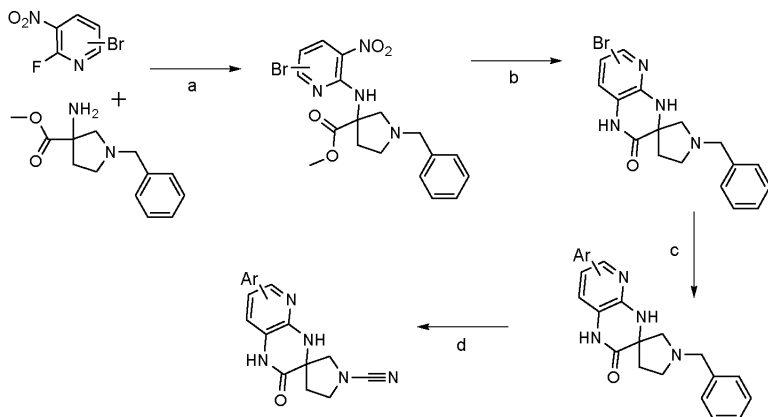
실시예 56 2-옥소-6-(트라이플루오로메틸)-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



[0631]

[0632] 단계 a의 2-클로로-3-니트로-6-트라이플루오로메틸피리딘(CAS 번호 117519-08-1)을 사용하는, **실시예 55**와 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. LCMS: 방법 2, 3.439분, MS: ES+ 298.18; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.08 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H).

[0633] [반응식 6]

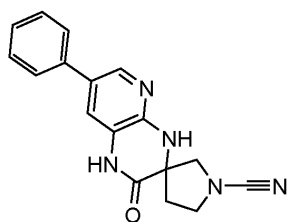


[0634]

[0635] 시약 및 조건: a) K₂CO₃, 톨루엔; b) Fe, NH₄Cl, THF, 물; c) ArB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Cs₂CO₃, 1,4-다이옥산, 물; d) CNBr, K₂CO₃, THF.

[0636] **실시예 57** 2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴

[0637] 반응식 6에 따라 제조됨



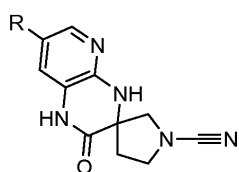
[0638]

[0639] 단계 a 및 b. 단계 a의 5-브로모-2-플루오로-3-니트로피리딘(CAS 번호 886372-98-1)을 사용하는, **실시예 55**의 단계 a 및 b와 유사한 과정을 사용하여 수행하였다.

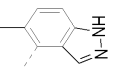
[0640] 단계 c. 페닐보론산을 사용하는, **실시예 4**의 단계 a와 유사한 과정을 사용하여 수행하였다.

[0641] 단계 d. **실시예 55**의 단계 c와 유사한 과정을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS: 방법 3, 3.616분, MS: ES+ 306.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 5 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.33 - 2.35 (m, 1 H), 1.99 - 2.00 (m, 1 H).

[0642] 표 5의 화합물을 **실시예 57**과 유사한 방식으로 제조하였다.



[0643]

실시예	R	명칭	보통산 CAS 번호	LC/MS 방법	LC/MS RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
58		7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	126747-14-6	2	3.223	ES- 329.0 8	10.89 (s, 1 H), 8.15 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=2 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.38 - 3.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H).
59		7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	1765-93-1	3	3.693	324.0 3	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
60		7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	768-35-4	3	3.751	323.9 6	10.83 (s, 1 H), 8.08 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.67(s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
145		7-(5-메틸-1H-인돌-4-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	1245816-10-7	3	2.655	ES- 358.1 0	13.04 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.77 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.86 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.72 - 3.73 (m, 1 H), 3.50 - 3.52 (m, 1 H), 3.43 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H).

[표 5]

[0644]

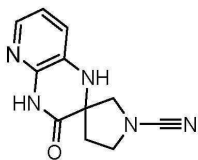
[0645]

146		7-(1,4-다이메틸-3H-피라졸-5-일)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보나이트릴	1047644 -76-7	3	2.367	ES- 322.1 0	10.73 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H).
-----	---	---	------------------	---	-------	-------------------	---

[0646]

[0647]

실시예 61 3-옥소-3,4-다이하이드로-1H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-2,3'-피롤리딘]-1'-카보나이트릴

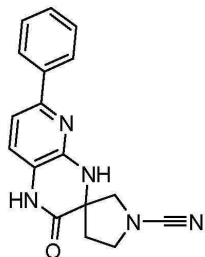


[0648]

[0649]

단계 a에 3-플루오로-2-니트로피리딘을 사용하는, **실시예 57**에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. LCMS: 방법 2 RT 2.247분, MS : ES+ 230.25; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 11.02 (s, 1 H), 7.65 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.84 - 6.87 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.78 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 3.29 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H).

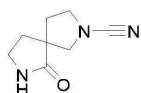
[0650] **실시예 147** 2-옥소-6-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



[0651]

[0652] 단계 a에 6-브로모-2-클로로-3-니트로피리딘(CAS 번호 1430341-84-6)을 사용하는, **실시예 57**과 유사한 과정을 사용하여 제조하였다. LCMS: 방법 2, MS: 3.675분, ES+ 306.32; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.81 (s, 1 H), 7.92 - 7.94 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.39 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H).

[0653] **실시예 62** 6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴



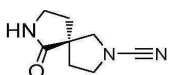
[0654]

[0655] 단계 a. DCM(15 mL) 중 tert-부틸 6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(CAS 번호 1194376-44-7; 0.2 g, 0.83 mmol)의 용액에 TFA(0.19 mL, 2.4 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 DCM(2 x 5 mL)으로 공비 증류하였다. 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 5 mL)로 마쇄하여 2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.31 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 4, 2.26 분, MS: ES+ 140.9; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 5.01 (br s, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.20 - 3.32 (m, 4 H), 3.12 - 3.18 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H).

[0656]

단계 b. DMF(10 mL) 중 2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.30 g, 1.10 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.48 g, 3.50 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 냉각하였다. 시아노젠 브로마이드(0.15 g, 1.40 mmol)를 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(40 mL)에 붓고, 25% IPA:CHCl₃ 혼합물(5 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 물질(0.186 g)을 수득하고, 이를 제조용 HPLC(이동상: (A) 물 중 10 mM 암모늄 아세테이트, (B) 100% MeCN, 컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C8 (250 x 21.2) mm, 5 μm , 유량: 17 mL/분)로 정제하여 표제 화합물(0.088 g, 0.53 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 7, 3.192분, MS: ES+ 166.00; 키랄 HPLC: 방법 5, RT 4.81분, 6.01분; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H).

[0657] **실시예 63** (R)-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴



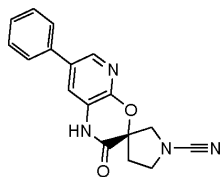
[0658]

[0659] **실시예 62**에 제조용 HPLC(이동상: (A) n-헥산 중 0.1% 폼산, (B) IPA 중 0.1% 폼산, 컬럼: 키랄팩 IC SFC (250 x 21) mm, 5 μm , 유량: 15 mL/분)를 사용하는 거울상 이성질체적 분리를 수행하여 2개의 거울상 이성질체 생성물을 수득하였다(키랄 HPLC: 방법 E, 4.53분, 6.00분). 절대 입체화학을 X-선 결정학에 의해 할당하였다. LCMS: 방법 7, 3.16분, MS: ES+ 166.0; 키랄 HPLC: 방법 5, 4.53분; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92

- 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H).

[0660]

실시예 64 (S)-2-옥소-7-페닐-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



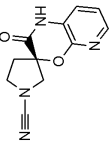
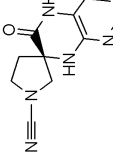
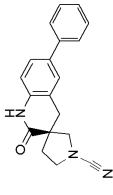
[0661]

[0662]

실시예 49에 키랄 SFC(이동상: (A) 액체 이산화탄소(Liq. CO₂) 및 (B) IPA:MeCN(50:50), 컬럼: 키랄셀 (CHIRALCEL) OJ-H 250 x 21.0 mm, 5 μm, 컬럼 유동은 75.0 mL/분였고, ABPR은 100 bar였음)를 사용하는 거울상 이성질체적 분리를 수행하여 2개의 거울상 이성질체 생성물을 수득하였다(키랄 HPLC: 컬럼 키랄아트 (CHIRALART) SA 250 x 4.6 mm, 5 μm, 100% MeOH, 6.82 및 8.37분). 절대 입체화학은 **실시예 63**과 유사하게 할당되었다. LCMS: 방법 2, 3.570분, MS: ES- 305.07; 키랄 HPLC: 컬럼 키랄아트 SA 250 x 4.6 mm, 5 μm, 6.82분, 100% MeOH; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (s, 1 H), 8.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=7.2 Hz, 2 H), 7.48- 7.52 (m, 3 H), 7.41 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J*=11.2 Hz, 1 H), 3.62- 3.69 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.28 -2.32 (m, 1 H).

[0663]

표 6의 단일 거울상 이성질체를 **실시예 64**와 유사한 방식으로 이들의 라세미체로부터 분리하였다.

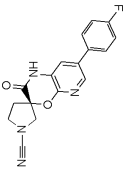
실시예	화학식	명칭	라세미 체 실시예 번호	키랄 HPLC 방법	키랄 HPLC RT (분)	MS ESI+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
65		(S)-2-옥소-1,2-다이하이드로-2H-피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피콜리딘]-1'-카보니트릴	48	키랄 ART SA 250 x 4.6 mm, 5 μm 이동상: IPA:MeCN (50:50)	9.92	230.9 3	11.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 3.86 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.25 (m, 1 H).
66		(S)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피콜리딘]-1'-카보니트릴	55	키랄팩 IC 250 x 4.6 mm, 5 μm 이동상: IPA:MeCN (50:50)	4.12	229.9 3	10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.65 - 6.68 (m, 1 H), 3.77 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H).
67		(R)-2'-옥소-6'-페닐-1',4'-다이하이드로-2H-피리도[피콜리딘-3,3'-퀴놀린]-1'-카보니트릴	41	키랄 ART SA 250 x 4.6 mm, 5 μm 이동상: IPA	7.75	304.4 1	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H).

[표 6]

[0664]

[0665]

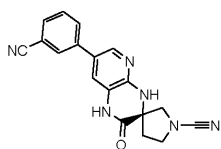
실시예	화합식	명칭	라세미 체 실시예 번호	키랄 HPLC 방법	키랄 HPLC RT (분)	MS ES+	
		(S)-2-옥소-7-페닐-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴		키랄 ART SA 250 x 4.6 mm, 5 μ m 이동상: IPA	6.6	306.0 7	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm H), 2.02 – 2.07 (m, 1 H), 1.77 – 1.84 (m, 1 H).
68		(S)-7-(3-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	57	키랄팩 OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 μ m 이동상: IPA:MeCN (80:20) 중 0.3% 다이아에틸 아민	16.85	325.0 9	11.28 (s, 1 H), 8.23 (d, J =2.4 Hz, 1 H), 7.46 – 7.57 (m, 4 H), 7.23 – 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, J =11.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J =11.6 Hz, 1 H), 3.60 – 3.72 (m, 2 H), 2.39 – 2.44 (m, 1 H), 2.27 – 2.33 (m, 1 H).
69		(S)-7-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]옥사진-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴	50	키랄팩 OJ-H 250 x 4.6 mm, 5 μ m 이동상: IPA:MeCN (80:20) 중 0.3% 다이아에틸 아민	11.88	332.2 8	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J =2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J =8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, J =8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, J =2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, J =11.2 Hz, 1 H), 3.76 – 3.79 (dd, J =11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 – 3.71 (m, 2 H), 2.39 – 2.41 (m, 1 H), 2.28 – 2.33 (m, 1 H).
70							

실시예	화학적	명칭	라세미 체 실시예 번호	키랄 HPLC 방법	키랄 HPLC RT (분)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
74		(S)-7-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1,2-다이하이드로-3H-피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피콜리딘]-1'-카보니트릴	52	키랄팩 0J-H 250 x 4.6 mm, 5 μm 이동상: IPA	10.92	325.2 4	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).

[0668]

[0669]

실시예 75 (S)-7-(3-시아노페닐)-2-옥소-1,4-다이하이드로-2H-스피로[피리도[2,3-b]피라진-3,3'-피콜리딘]-1'-카보니트릴

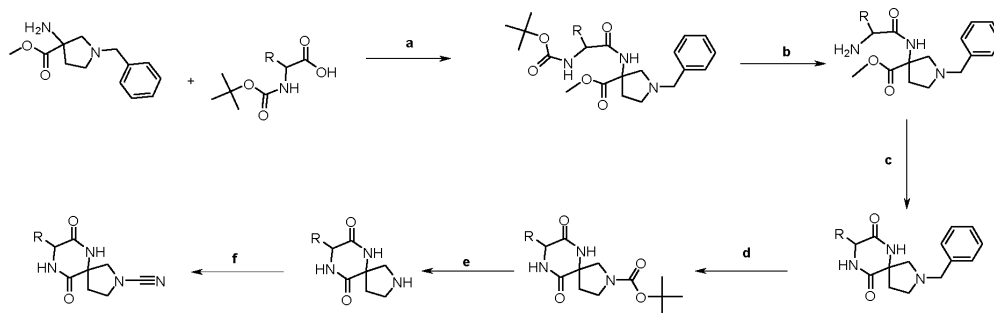


[0670]

[0671]

3-시아노페닐보론산(CAS 번호 150255-96-2)을 사용하는, **실시예 70**에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. LCMS: 방법 3, 3.598분, MS: ES+ 330.89; 키랄 HPLC, 컬럼 키랄팩 IC 250 x 4.6 mm, 5 μm 이동상: IPA:MeCN (50:50) RT 4.72; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 3.47 - 3.49 (m, 1 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.28 - 2.35 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H).

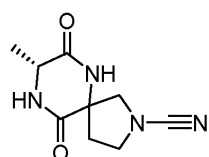
[0672] [반응식 7]



[0673]

[0674] 시약 및 조건: a) HATU, DIPEA, THF; b) TFA, DCM; c) TBD, THF; d) Pd(OH)₂, 폴리메틸 하이드록시실란, (Boc)₂O, EtOH; e) TFA, DCM; f) CNBr, K₂CO₃, THF.

[0675] 실시예 76 (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴



[0676]

[0677] 단계 a. THF(32.6 mL) 중 Boc-D-알라닌(CAS 번호 7764-95-6; 1.63 g, 8.615 mmol)의 용액에 HATU(4.09 g, 10.775 mmol) 및 DIPEA(3.75 mL, 21.55 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 TFA 염(중간체 E; 2.50 g, 7.181 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액(200 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 65% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-((R)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판아미도)피롤리딘-3-카복실레이트(2.30 g, 5.675 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.67분, MS: ES+ 406.7.

[0678]

단계 b. DCM(23 mL) 중 메틸 1-벤질-3-((R)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)프로판아미도)피롤리딘-3-카복실레이트(2.30 g, 5.675 mmol)의 용액에 TFA(4.6 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 10mL)로 마쇄하여 메틸 3-((R)-2-아미노프로판아미도)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 TFA 염(2.5 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 4, 3.542분, MS: ES+ 306.07.

[0679]

단계 c. THF(25 mL) 중 메틸 3-((R)-2-아미노프로판아미도)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 TFA 염(2.5 g, 5.966 mmol)의 용액에 TBD(1.66g, 11.933 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(150 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 60% EtOAc)로 정제하여 (8R)-2-벤질-8-메틸-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.90 g, 3.296 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3, 3.04분, MS: ES+ 274.5.

[0680]

단계 d. 에탄올(8 mL) 중 (8R)-2-벤질-8-메틸-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.40 g, 1.464 mmol)의 용액에 20% Pd(OH)₂(50% 수분)(0.40 g)를 실온에서 첨가하였다. 폴리(메틸하이드록시실록산)(0.40 g)을 실온의 반응 혼합물에 적가한 후, (Boc)₂O(0.672 mL, 2.928 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 방법에 의해 제조된 동일한 규모의 하나의 다른 회분과 합하고, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, MeOH(3 x 100 mL)로 세척하였다. 생성된 여액을 감압 하에 농축하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(100 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 4% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카복

실레이트(0.50 g, 1.765 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.70분, MS: ES+ 284.2.

[0681]

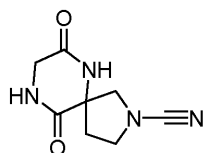
단계 e. DCM(8 mL) 중 tert-부틸 (8R)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트(0.20 g, 0.706 mmol)의 용액에 TFA(0.4 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 2 mL)로 마쇄하여 (8R)-8-메틸-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온 TFA 염(0.25 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 3, 0.803분, MS: ES+ 184.1, 0.88분.

[0682]

단계 f. THF:DMF(9:1)(10 mL) 중 (8R)-8-메틸-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온 TFA 염(0.25 g, 0.841mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.35 g, 2.525 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 시아노젠 브로마이드(0.107 g, 1.009 mmol)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 4.3% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 부분입체 이성질체의 혼합물(0.10 g, 0.480 mmol)로서 수득하였다. LCMS: 방법 3, 1.306분, MS: ES+ 209.06, 1.52분, MS: ES+ 209.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61 (s, 2 H), 8.40 (s, 2 H), 4.01 - 4.04 (m, 2 H), 3.77 (d, J=10 Hz, 1 H), 3.32 - 3.79 (m, 7H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.92 - 2.06 (m, 2 H), 1.23 - 1.28 (m, 6H).

[0683]

실시예 77 7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴



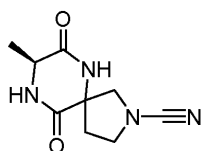
[0684]

[0685]

단계 a에서 Boc-L-글리신을 사용하는, **실시예 76**에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 합성하였다. LCMS: 방법 7, 2.89분, MS: ES+ 195.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.69 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 0.71 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.47 (d, J=14.8 Hz, 1 H), 2.32 - 2.41 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H).

[0686]

실시예 78 (8S)-8-메틸-7,10-다이옥소-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴



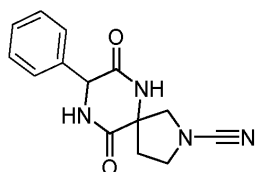
[0687]

[0688]

단계 a에서 Boc-L-알라닌을 사용하는, **실시예 76**에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 부분입체 이성질체의 혼합물을 합성하였다. LCMS: 방법 9, 9.39, 9.53분, MS: ES- 207.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.63 (d, J=3.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 2H), 4.00 - 4.39 (m, 2H), 3.78 (d, J=10 Hz, 1H), 3.45 - 3.66 (m, 6H), 3.37 (d, J=10 Hz, 1H), 2.37 - 2.44 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 1.24 - 1.28 (m, 6H).

[0689]

실시예 79 7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴



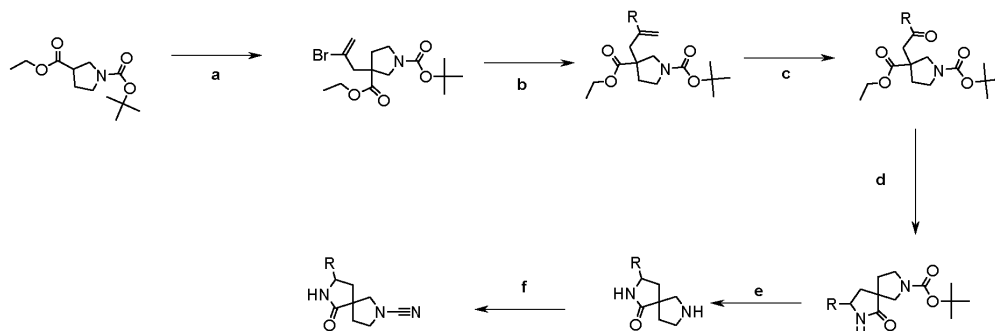
[0690]

[0691]

단계 a에서 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐아세트산을 사용하는, **실시예 76**에 대해 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 부분입체 이성질체의 혼합물을 합성하였다. LCMS: 방법 2, 2.51, 2.63분, MS: ES- 269.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.86 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 10H), 5.06 - 5.08 (m, 2H),

3.83 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.50 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=10$ Hz, 1H), 2.44 - 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 1.84 - 1.87 (m, 1H).

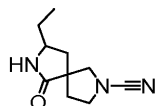
[0692] [반응식 8]



[0693]

[0694] 시약 및 조건: a) LDA, 2,3-다이브로모프로펜, THF; b) KRBF_3 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 , 톨루엔, 물; c) $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 나트륨 페리오데이트, 아세톤, 물; d) NH_4OAc , NaCNBH_3 , EtOH, MgSO_4 ; e) TFA, DCM; f) CNBr , Na_2CO_3 , THF.

[0695] 실시예 80 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴



[0696]

[0697] 단계 a. 무수 THF(30 mL) 중 다이이소프로필아민(3.72 mL, 26.3 mmol)의 용액에 -78°C 의 헥산 중 1.6 M n-BuLi(15.4 mL, 24.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C 에서 45분 동안 교반하였다. 에틸 1-Boc-3-피롤리딘카복실레이트(CAS 번호 170844-49-2; 2.00 g, 8.22 mmol)를 -78°C 의 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 -78°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 2,3-다이브로모프로펜(CAS 번호 513-31-5; 1.23 mL, 12.33 mmol)을 -78°C 의 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 0°C 까지 가온하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 방법에 의해 제조된 동일한 규모의 하나의 다른 회분과 합하고, 포화 암모늄 클로라이드 용액(100 mL)을 첨가하여 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-브로모알릴)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(4.00 g, 11.077 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.58분, MS: ES+ 362.7.

[0698]

단계 b. 톨루엔:물(9:1)(5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-브로모알릴)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.50 g, 1.395 mmol) 및 칼륨 에틸트라이플루오로보레이트(CAS 번호 44248-07-9; 0.23 g, 1.661 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (1.35 g, 4.163 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 질소로 탈기시킨 후, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.10 g, 0.14 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C 에서 15시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 동일한 방법에 의해 제조된 동일한 규모의 하나의 다른 회분과 합하고, 실온까지 냉각하고, 물(100 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 100 mL)를 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 8% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-메틸렌부틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.32 g, 1.028 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.886분, MS: ES+ 312.1.

[0699]

단계 c. 아세톤:물(1:1)(10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-메틸렌부틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.30 g, 0.964 mmol)의 용액에 칼륨 오스메이트(VI) 이수화물(0.014 g, 0.040 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10°C 까지 냉각하였다. 나트륨 메타페리오데이트(0.83 g, 3.840 mmol)는 10°C 에서 15분의 기간에 걸쳐 분획식으로 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(75 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-옥소부틸)피롤리딘-1,3-다

이카복실레이트(0.30 g, 0.957 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.313분, MS: ES+ 214.18 (M-Boc).

[0700]

단계 d. 에탄올(9 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-옥소부틸)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.30 g, 0.957 mmol)의 용액에 암모늄 아세테이트(1.11 g, 14.388 mmol) 및 NaCNBH₃(0.24 g, 3.831 mmol)을 실온에서 첨가하였다. MgSO₄(0.81 g, 6.715 mmol)를 실온에서 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 15시간 동안 가열하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 EtOAc(100 mL)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃ 용액(50 mL), 물(50 mL), 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 1.5% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(0.045 g, 0.167 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.04분, MS: ES+ 213.2 (M-56).

[0701]

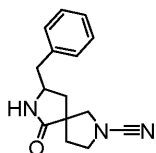
단계 e. DCM(3 mL) 중 tert-부틸 8-에틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(0.04 g, 0.159 mmol)의 용액에 TFA(0.5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 다이에틸에터(5 mL)로 공비 증류시켜 3-에틸-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.03 g, 0.106 mmol)을 수득하였다. MS: ES+ 169.2.

[0702]

단계 f. THF(2 mL) 중 3-에틸-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.03 g, 0.106 mmol)의 용액에 NaHCO₃(0.018 g, 0.212 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 시아노겐 브로마이드(0.012 g, 0.117 mmol)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 1% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 부분입체 이성질체의 혼합물(0.008 g, 0.041 mmol)로서 수득하였다. LCMS: 방법 3, 2.78분, MS: ES+ 194.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5.96 (s, 2H), 3.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 5H), 3.35 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.43 (m, 4H), 1.52 - 1.92 (m, 8H), 0.97 (t, J=14.8 Hz, 6H).

[0703]

실시예 81 8-벤질-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴



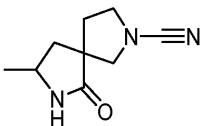
[0704]

[0705]

단계 b에서 칼륨 벤질트라이플루오로보레이트를 사용하는, **실시예 80**에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 부분입체 이성질체의 혼합물을 합성하였다. LCMS: 방법 3, 3.57분, MS: ES+ 356.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.12 (s, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.24 (m, 3H), 3.78 - 3.81 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=4.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.63 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.59 - 1.70 (m, 2H).

[0706]

실시예 82 및 83 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴



[0707]

[0708]

단계 a. THF(80 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(CAS 번호 170844-49-2; 4.0 g, 16.46 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하였다. THF 중 LiHMDS의 1 M 용액(21 mL, 21.39 mmol)을 -78℃의 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 2-(브로모메틸)프로프-1-엔(CAS 번호 1458-98-6; 3.1 g, 23.054 mmol)을 -78℃의 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 포화 수성 NH₄Cl 용액(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건

조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조 물질을 수득하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 6% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-메틸알릴)피롤리딘-1,3-다йка복실레이트(3.50 g, 11.78 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.63분, MS: ES+ 298.4.

[0709] **단계 b.** MeOH:DCM(1:1, 40 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-메틸알릴)피롤리딘-1,3-다йка복실레이트(3.50 g, 11.78 mmol)의 용액을 -78℃까지 냉각하였다. 오존 기체를 -78℃의 반응 혼합물 내로 1시간 동안 퍼징하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 기체로 10분 동안 퍼징하였다. 다이메틸 설파이드(2.10 g, 35.35 mmol)를 -78℃의 생성된 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 18-19% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-옥소프로필)피롤리딘-1,3-다йка복실레이트(1.89 g, 6.32 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.06분, MS: ES+ 300.3.

[0710] **단계 c.** THF:아세트산(9:1, 10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-에틸 3-(2-옥소프로필)피롤리딘-1,3-다йка복실레이트(0.50 g, 1.67 mmol)의 용액에 CH₃COONH₄(0.64 g, 8.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.06 g, 5.01 mmol)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 70℃에서 20시간 동안 가열하였다. 혼합물을 동일한 방법에 의해 동일한 규모로 제조된 2개의 다른 회분과 합하고, 물(80 mL)에 붓고, 고체 NaHCO₃으로 중화시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 x 80 mL)로 추출하고, 합한 유기 상을 수집하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하고, 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 85% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(1.0 g, 3.93 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.91분, MS: ES+ 255.5.

[0711] **단계 d.** DCM(5 mL) 중 tert-부틸 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카복실레이트(0.4 g, 1.57 mmol)의 용액에 TFA(1.30 mL, 15.74 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 10 mL)로 마쇄하여 3-메틸-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.40 g, 정량적)을 수득하였다. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다. LCMS: 방법 4, 2.097분, MS: ES+ 155.0.

[0712] **단계 e.** THF(5 mL) 중 3-메틸-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-1-온 TFA 염(0.40 g, 1.49 mmol)의 용액에 K₂CO₃(0.82 g, 5.97 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 시아노젠 브로마이드(0.19 g, 1.79 mmol)를 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고, 0℃에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물(0.50 g, 정량적)을 조 물질로서 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.51분, MS: ES+ 180.2. 수득한 조 물질을 제조용 HPLC(이동상: (A) 물 중 20 mM 암모늄 아세테이트, (B) 100% MeCN:MeOH(50:50), 컬럼: X-브리지 C18, 150 x 19 mm, 5 μm, 유량: 15 mL/분)에 추가로 부분입체 이성질체적 분리를 수행하여 **실시예 82**(0.055 g, 0.27 mmol) 및 **실시예 83**(0.058 g, 0.32 mmol)을 수득하였다.

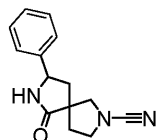
[0713] **실시예 82** 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴: 부분입체 이성질체 1

[0714] LCMS: 방법 2, 2.383분, MS: ES+ 179.90; 키랄 HPLC: 방법 6, RT 8.25분, 8.42분, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.97 (s, 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 1 H), 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.25 - 3.28 (m, 1 H), 2.18 - 2.23 (m, 1 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.54 - 1.59 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 3 H).

[0715] **실시예 83** 8-메틸-6-옥소-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴: 부분입체 이성질체 2

[0716] LCMS: 방법 2, 2.406분, MS: ES+ 179.90; 키랄 HPLC: 방법 6, RT 8.16분, 8.34분, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.99 (s, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 3.24 - 3.26 (m, 1 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H), 1.75 - 1.78 (m, 1 H), 1.50 - 1.55 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6.40 Hz, 3 H).

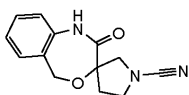
[0717] **실시예 84** 6-옥소-8-페닐-2,7-다이아자스피로[4.4]노난-2-카보니트릴: 부분입체 이성질체 1



[0718]

[0719] **반응식 8**에 따라 합성하였다. 단계 b에서 칼륨 페닐트라이플루오로보레이트를 사용하는 **실시예 80**에 기술된 바와 유사한 과정을 사용하여 **단계 a** 내지 **e**를 수행하였다. **실시예 82** 및 **83**의 단계 e와 유사한 과정을 사용하여 단계 f 및 이어지는 부부입체 이성질체적 분리를 수행하였다. 2개의 라세미체 부분입체 이성질체를 LCMS RT 방법 2에 의해 수득하였다(3.25 및 3.29분). 이들 중 하나는 예로서 포함되는 적절한 생물학적 특성을 나타냈다. LCMS: 방법 2, 3.29분, MS: ES+ 242.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.45 (s, 1H), 7.27 - 7.42 (m, 5H), 4.71 (t, J=7.6 Hz, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.74 (m, 1H).

[0720] **실시예 85** 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



[0721]

[0722] **단계 a.** DMF(10 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-하이드록시피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(**중간체 C**, 0.7 g, 2.857 mmol)의 용액에 K₂CO₃(1.18 g, 8.571 mmol) 및 2-니트로벤질 브로마이드(CAS 번호 3958-60-9; 0.74 g, 3.428 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 물(150 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(중성 알루미늄 옥사이드, 헥산 중 5% EtOAc)로 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((2-니트로벤질)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.13 g, 0.342 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.557분, MS: ES+ 325.5 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=4.0 Hz, 2 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 4.78 - 4.91 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 3.58 - 3.61 (m, 2 H), 3.41 - 3.48 (m, 1 H), 3.33 - 3.35 (m, 1 H), 2.26 - 2.28 (m, 2 H), 1.38 (d, J=13.6 Hz, 9 H).

[0723]

단계 b. THF:물(1:1; 6 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((2-니트로벤질)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.12 g, 0.315 mmol)의 교반 용액에 철 분말(0.176 g, 3.158 mmol) 및 암모늄 클로라이드(0.168 g, 3.158 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 셀라이트 하이플로우를 통해 여과하였다. 셀라이트 층을 EtOAc(2 x 10 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((2-아미노벤질)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.1 g, 0.285 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.339분, MS: ES+ 351.38; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 6.63 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.50 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 5.10 (s, 2 H), 4.34 - 4.38 (m, 1 H), 4.24 - 4.27 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 3.55 - 3.69 (m, 2 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.19 - 2.34 (m, 2 H). 1.39 (d, J=4.0 Hz, 9 H).

[0724]

단계 c. THF(5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 3-((2-아미노벤질)옥시)피롤리딘-1,3-다이카복실레이트(0.08 g, 0.228 mmol)의 교반 용액에 TBD(0.064 g, 0.457 mmol)를 실온에서 수득하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(50 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 조 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 3% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.03 g, 0.094 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.229 분, MS: ES+ 263.13 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.39 (s, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.12

(d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.61-3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.08 - 3.16 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.14 - 2.16 (m, 1 H), 1.39 (d, $J=4.0$ Hz, 9 H).

[0725]

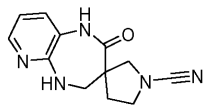
단계 d. DCM(2 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(0.027 g, 0.085 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.13 mL)를 0℃에서 수득하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 DCM(3 x 5 mL)으로 공비 증류시켰다. 수득한 물질을 헥산(2 x 2 mL)으로 마쇄하고, 고진공 하에 건조하여 1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-2-온 TFA 염(0.02 g, 0.06 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.365분, MS: ES+ 219.28; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.59 (s, 1 H), 9.20 (br, s, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.15 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 2 H), 3.29 - 3.58 (m, 4 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H).

[0726]

단계 e. THF(5 mL) 중 1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-2-온 TFA 염(0.02 g, 0.0602 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (41.5g, 0.301 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 시아노젠 브로마이드(0.0076 g, 0.0723 mmol)를 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 생성된 조 물질을 플래시 크로마토그래피(DCM 중 2% MeOH)로 정제하여 2-옥소-1,5-다이하이드로-2H-스피로[벤조[e][1,4]옥사제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.009 g, 0.037 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3, 3.414분, MS: ES+ 244.02; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.48 (s, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.02 (t, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 3.75 (d, $J=10.8$ Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 2.29 - 2.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 1 H).

[0727]

실시예 86 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이아제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴



[0728]

[0729]

단계 a. DCM(50 mL) 중 에틸 2-시아노아크릴레이트(2.2 g, 17.6 mmol)의 교반 용액에 TFA(0.48 g, 4.224 mmol) 및 N-벤질-1-메톡시-N-((트라이메틸실릴)메틸)메탄아민(CAS 번호 93102-05-7; 5.0 g, 21.12 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 10℃까지 냉각하고, 포화 NaHCO_3 용액(100 mL)으로 급랭시켰다. 수득한 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 물(50 mL)로 세척하였다. 수득한 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 3% EtOAc)로 정제하여 에틸 1-벤질-3-시아노피롤리딘-3-카복실레이트(2.4 g, 9.302 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.714분, MS: ES+ 258.8; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7.25 - 7.36 (m, 5 H), 4.22 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.67 (dd, $J=13.2$ Hz, 18.0 Hz, 2 H), 3.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.88 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.85 (m, 1 H), 2.53 - 2.57 (m, 1 H), 2.44 - 2.47 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H).

[0730]

단계 b. MeOH(25 mL) 중 에틸 1-벤질-3-시아노피롤리딘-3-카복실레이트(2.4 g, 9.298 mmol)의 교반 용액에 라니 니켈(물 중 50%)(4.8 g, 2.0 vol. w/w)을 오토클레이브 중에서 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 250 psi 수소 압력 하에 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 조심스럽게 여과하고, MeOH(20 mL)로 세척하고, 여액을 진공 하에 농축하여 메틸 3-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 3-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(2.2 g)의 혼합물(LCMS 분석에 의해 44:56)을 수득하였다. LCMS: 방법 4, 3.825분, 4.133, MS: ES+ 249.01, 262.97. 수득한 혼합물을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0731]

단계 c. 톨루엔(15 mL) 중 메틸 3-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 3-(아미노메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(2.2 g, 8.396 mmol)의 혼합물의 교반 용액에 2-플루오로-3-니트로 피리딘(1.3 g, 9.236 mmol) 및 K_2CO_3 (1.74 g, 12.595 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 물(150 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유

기 상을 물(100 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(헥산 중 15% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-(((3-니트로피리딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 1-벤질-3-(((3-니트로피리딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트의 혼합물(1.6 g)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.782분, 1.865분, MS: ES+ 371.18, 385.18.

[0732]

단계 d. MeOH(25 mL) 중 메틸 1-벤질-3-(((3-니트로피리딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 1-벤질-3-(((3-니트로피리딘-2-일)아미노)메틸)피롤리딘-3-카복실레이트의 혼합물(1.6 g)의 교반 용액에 라니 니켈(물 중 50%)(3.2 g, 2.0 vol. w/w)을 실온에서 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 기체로 실온에서 2시간 동안 퍼징하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 조심스럽게 여과하고, MeOH(15 mL)로 세척하고, 여액을 진공 하에 농축하여 메틸 3-(((3-아미노피리딘-2-일)아미노)메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 3-(((3-아미노피리딘-2-일)아미노)메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트의 혼합물(1.44 g)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.434분, 1.537분, MS: ES+ 341.33, 355.34.

[0733]

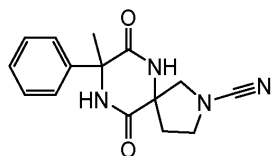
단계 e. 아세트산(20 mL) 중 메틸 3-(((3-아미노피리딘-2-일)아미노)메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트 및 에틸 3-(((3-아미노피리딘-2-일)아미노)메틸)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(1.4 g)의 혼합물의 용액을 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고, 포화 NaHCO_3 용액(250 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, DM 물(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0.5% MeOH)로 정제하여 1'-벤질-4,5-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온(0.313 g, 1.016 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.271분, MS: ES+ 309.13; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.57 (s, 1 H), 7.69 (dd, $J=1.2$ Hz, 4.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.31 (m, 4 H), 7.23 - 7.24 (m, 1 H), 7.19 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 6.53 - 6.56 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.28 (t, $J=4.8$ Hz, 2 H), 2.73 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 2.55 - 2.60 (m, 2 H), 2.38 - 2.42 (m, 1 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 1.67 - 1.72 (m, 1 H).

[0734]

단계 f. THF(5 mL) 중 1'-벤질-4,5-다이하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온(0.31 g, 1.006 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (0.278 g, 2.012 mmol) 및 시아노겐 브로마이드(0.107 g, 1.006 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, 물(50 mL)로 세척하였다. 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 플래시 크로마토그래피(DCM 중 0.5% MeOH)로 정제하여 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.245 g, 정량적)을 수득하였다. 수득한 조 물질을 제조용 HPLC(이동상: (A) 100% 물 및 (B) 100% MeCN, 컬럼: 물 X 브리지 C18 250 x 19 mm, 5 μm , 유량 11.0 mL/분)로 정제하여 2-옥소-1,2,4,5-테트라하이드로스피로[피리도[2,3-b][1,4]다이하제핀-3,3'-피롤리딘]-1'-카보니트릴(0.077 g, 0.317 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 4, 2.939분, MS: ES+ 243.99; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.85 (s, 1 H), 7.75 (dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (t, 4.8 Hz, 1 H), 6.61 (dd, $J=4.4$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.69 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 3.48 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 3.35 - 3.36 (m, 1 H), 3.30 - 3.31 (m, 1 H), 3.20 - 3.24 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H).

[0735]

실시예 87 8-메틸-7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트라이아자스피로[4.5]데칸-2-카보니트릴



[0736]

[0737]

단계 a. MeCN(50 mL) 중 2-아미노-2-페닐프로판산(CAS 번호 565-07-1; 4.0 g, 24.21 mmol)의 교반 용액에 물 중 10% 테트라메틸암모늄 하이드록사이드 용액(21.8 mL, 24.21 mmol)을 실온에서 첨가하였다. Boc 무수물(7.92 g, 36.0 mmol)을 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(200 mL)에 붓고, 다이에틸 에터(3 x 25 mL)로 세척하였다. 수성 층을 5% 시트르산 용액(약 70 mL)으로 산성화시키고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조

하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐프로판산(4.2 g, 15.84 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.162분, MS: ES+ 264.28; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.74 (s, 1 H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2 H), 7.33 (t, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.26 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.14 (br s, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H). 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0738] **단계 b.** 무수 THF(10 mL) 중 메틸 2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐프로판산(1.13 g, 4.27 mmol)의 용액에 HATU(4.86 g, 12.81 mmol) 및 DIPEA(2.2 mL, 12.81 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 3-아미노-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(**중간체 A**; 1 g, 4.27 mmol)를 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, DCM(6 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 컬럼 크로마토그래피(핵산 중 50-60% EtOAc)로 정제하여 메틸 1-벤질-3-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐프로판아미도)피롤리딘-3-카복실레이트(2.59 g, 정량적)를 수득하였다. LCMS: 방법 1, 2.015분, MS: ES+ 482.28.

[0739] **단계 c.** DCM(5 mL) 중 메틸 1-벤질-3-(2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-2-페닐프로판아미도)피롤리딘-3-카복실레이트(1.2 g, 2.49 mmol)의 교반 용액에 TFA(12 mL)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 n-헵탄(3 x 10 mL)으로 마쇄하고, 고진공 하에 건조하였다. 생성된 조 물질을 포화 NaHCO₃ 용액에 신속히 붓고, pH 7 내지 8까지 잘 교반하였다. 생성된 혼합물을 MeOH:DCM의 혼합물(1:9, 5 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 메틸 3-(2-아미노-2-페닐프로판아미도)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(0.776 g, 2.036 mmol)를 수득하였다. LCMS: 방법 3, 4.167분, MS: ES+ 382.05. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0740] **단계 d.** 무수 THF(10 mL) 중 메틸 3-(2-아미노-2-페닐프로판아미도)-1-벤질피롤리딘-3-카복실레이트(0.776 g, 2.036 mmol)의 용액에 TBD(0.708 g, 5.09 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔사를 다이에틸 에터(2 x 15 mL)로 마쇄하고, 진공 하에 건조하여 2-벤질-8-메틸-8-페닐-2,6,9-트리아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.380 g, 1.08 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 1, 1.586분, MS: ES+ 350.48. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0741] **단계 e.** MeOH(15 mL) 중 2-벤질-8-메틸-8-페닐-2,6,9-트리아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.380 g, 1.08 mmol)의 교반 용액에 아세트산(2 mL)을 실온에서 첨가하였다. Pd/C(50% 수분)(65 mg)를 반응 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 H₂로 1.5시간 동안 실온에서 퍼징하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 하이플로우를 통해 조심스럽게 여과하였다. 셀라이트 층을 MeOH(2 x 5 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 진공 하에 농축하였다. 수득한 잔사를 다이에틸 에터(2 x 10 mL)로 마쇄하고, 고진공 하에 건조하여 8-메틸-8-페닐-2,6,9-트리아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.384 g, 1.203 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 3, 2.338, 2.551분, MS: ES+ 259.98. 이러한 물질을 추가 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0742] **단계 f.** THF:DMF(2:1, 8 mL) 중 8-메틸-8-페닐-2,6,9-트리아자스피로[4.5]데칸-7,10-다이온(0.384 g, 1.482 mmol)의 교반 용액에 K₂CO₃(0.519 g, 3.764 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 시아노젠 브로마이드(0.159 g, 1.504 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 빙랭된 물(30 mL)에 부었다. 수득한 침전물을 진공 하에 여과하고, 물(20 mL)로 세척하고, 공기 건조시켰다. 수득한 고체 물질을 다이에틸 에터(3 x 10 mL)로 마쇄하고, 고진공 하에 건조하여 8-메틸-7,10-다이옥소-8-페닐-2,6,9-트리아자스피로[4.5]데칸-2-카보닐트릴(0.148 g, 0.520 mmol)을 수득하였다. LCMS: 방법 2, 2.820, 2.907분, MS: ES+ 285.24, 285.29; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 9.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 5 H), 3.61 - 3.63 (m, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.17 - 3.18 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 - 1.85 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H).

[0743] **본 발명의 화합물의 생물학적 활성**

[0744] 약어:

- [0745] TAMRA: 카복시테트라메틸로다민
- [0746] PCR: 폴리머라제 쉘 반응
- [0747] PBS: 포스페이트 완충된 염수
- [0748] EDTA: 에틸렌다이아민테트라아세트산
- [0749] 트리스(Tris): 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판다이올
- [0750] NP-40: 노미테트 P-40, 옥틸페녹시폴리에톡시에탄올
- [0751] BSA: 소 혈청 알부민
- [0752] DMSO: 다이메틸 설펡사이드
- [0753] **시험관내 세잔 1 억제 검정**
- [0754] 세잔 1의 발현 및 정제
- [0755] 세잔 1 구축물을 PCR 증폭하고, N-말단 FLAG 태그를 갖는 pFLAG-CMV-6c 벡터(시그마-알드리치(Sigma-Aldrich))로 클로닝하였다. 제조사의 지시에 따라 TransIT-LT1 형질감염 시약(미루스(Mirus))을 사용하여 HEK293T 세포를 FLAG-세잔 1로 형질감염시켰다. 세포를 형질감염 후 48시간에 수확하였다. 세포를 CPBS로 1회 세척하고, 용해 완충액(50 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, 0.5% NP-40, 10% 글리세롤, 5 mM 베타-머캅토에탄올, 프로테아제 억제제(킴플리트 미니(complete mini), 로슈) 및 포스파타제 억제제(포스스탑 미니(PhosSTOP mini), 로슈))에서 스크레이핑(scraping)하였다. 용해물을 얼음 위에서 30분 동안 항온처리하고, 4,000 rpm으로 10분 동안 4℃에서 원심분리하였다. 가용성 완충액을 저염 완충액(20 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 5 mM 베타-머캅토에탄올) 중에서 평형화된 FLAG 친화성 수지(이지뷰 레드(EZview Red) ANTI-FLAG M2 친화도 겔, 시그마-알드리치)에 첨가하고, 4℃에서 3시간 동안 회전시키면서 항온처리하였다. 상기 수지를 2,000 rpm으로 2분 동안 스피닝(spinning)하고, 상청액을 제거하였다. 상기 수지를 저염 완충액으로 2회 및 고염 완충액((20 mM 트리스, pH 7.5, 500 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 5 mM 베타-머캅토에탄올, 프로테아제 억제제(킴플리트 미니, 로슈) 및 포스파타제 억제제(포스스탑 미니, 로슈))으로 1회 세척하였다. 결합된 세잔 1을 용리하기 위하여, 용리 완충액(10 mM 트리스, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.5 mM EDTA, 10% 글리세롤, 0.5% NP-40, 5 mM 베타-머캅토에탄올, 0.15 mg/mL 3X FLAG 펩티드(시그마-알드리치))을 상기 수지에 첨가하고, 회전시키면서 4℃에서 2.5시간 동안 항온처리하였다. 상기 수지를 4,000 rpm으로 30초 동안 원심분리하고, 정제된 FLAG-세잔 1을 함유하는 상청액을 제거하고, -80℃에서 저장하였다.
- [0756] 정제된 FLAG-단백질을, 도 1에 도시된 바와 같이, SDS-PAGE를 사용하여 BSA에 대한 분자량(좌측 눈금은 kD 단위임)에 관해 특징규명하였다.
- [0757] 세잔 1 생화학적 동력학 검정
- [0758] 21 μ L의 최종 반응 부피로 흑색 384 웰 플레이트(작은 부피, 그라이너(Greiner) 784076)에서 반응을 2회 수행하였다. 세잔 1을 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005% 트윈 20, 0.5 mg/mL BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올)에서 0, 0.001, 0.050, 0.01 및 0.05 μ L/웰의 증가물로 희석하였다. 완충액을 최적 온도, pH, 환원제, 염, 항온처리 시간 및 세제에 대해 최적화시켰다. 형광 편광 기질로서, 이소펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 50 nM의 TAMRA 표지된 펩티드를 첨가함으로써, 반응을 개시하였다. 반응 생성물을 실온에서 항온처리하고, 120분 동안 2분마다 판독하였다. 판독을 퍼라스타 플러스(Pherastar Plus, 비엠쥐 랩텍(BMG Labtech)) 상에서 수행하였다. λ 여기 540 nm; λ 방출 590 nm. 도 2는 형광 편광 검정을 사용하여 측정된 세잔 1의 단백질 분해 활성의 그래프를 도시한다. 표시된 바와 같은 정제된 세잔 1의 다양한 부피를 이소펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 TAMRA 표지된 펩티드와 함께 항온처리하였다.
- [0759] 세잔 1 생화학적 IC₅₀ 검정
- [0760] 희석 플레이트를 96-웰 폴리프로필렌 V-바닥 플레이트(그라이너 #651201)에서 50% DMSO 중 최종 농도의 21배(100 μ M의 최종 농도에 대해 2,100 μ M)로 준비하였다. 전형적인 8-점 희석은 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03 μ M 최종으로 연속된다. 21 μ L의 최종 반응 부피로 흑색 384 웰 플레이트(작은 부피, 그라이너 784076) 중에서 반응을 2회 수행하였다. 1 μ L의 50% DMSO 또는 희석된 화합물을 상기 플레이트에 첨가하였다. 세잔 1을 반응 완충액(40 mM 트리스, pH 7.5, 0.005% 트윈 20, 0.5 mg/mL BSA, 5 mM - 베타-머캅토에탄올) 중에서

0.005 μL/웰의 등가물로 희석하고, 10 μL의 희석된 세잔 1을 화합물에 첨가하였다. 효소 및 화합물을 실온에서 30분 동안 항온처리하였다. 형광 편광 기질로서, 이소펩티드 결합을 통해 유비퀴틴에 연결된 50 nM의 TAMRA 표지된 펩티드를 첨가함으로써 반응을 개시하였다. 반응을 기질의 첨가 직후 및 실온에서의 2시간 항온처리 후에 판독하였다. 판독을 퍼라스타 플러스(비엠클립 랩텍) 상에서 수행하였다. λ 여기 540 nm; λ 방출 590 nm.

세잔 1 생화학적 IC50 결정에서 예시적인 화합물의 활성.

범위:

A < 0.1 μM;

0.1 < B < 1 μM;

1 < C < 10 μM;

D > 10 μM.

실지예	IC50 범위
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	B
17	C
18	B
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	C
32	C
33	C
34	C

35	C
36	B
37	C
38	C
39	C
40	B
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	C
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	C
56	C
57	B
58	B
59	B
60	B
61	C
62	D
63	C
64	B
65	C
66	B
67	B
68	B

69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	B
76	C
77	C
78	C
79	C
80	D
81	C
82	D
83	D
84	D
85	C
86	B
87	B
88	C
89	C
90	B
91	C
92	C
93	B
94	B
95	B
96	C
97	B
98	B
99	C
100	B
101	B
102	C

[0767]

103	B
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B

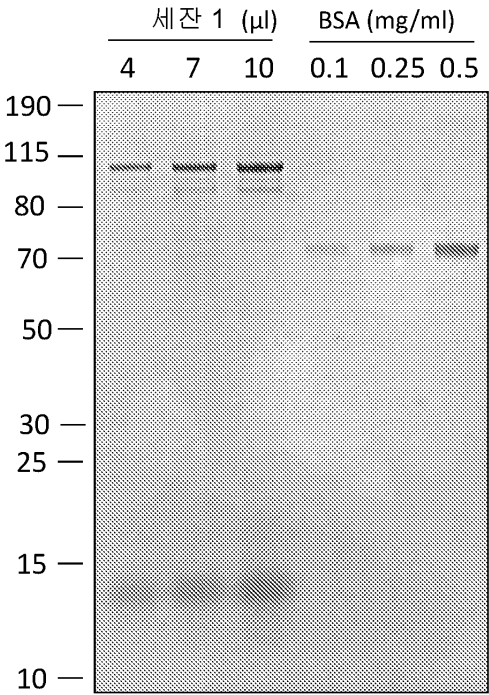
118	B
119	B
120	B
121	B
122	C
123	B
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	B
130	B
131	B
132	B

133	B
134	B
135	A
136	A
137	A
138	B
139	B
140	B
141	C
142	C
143	B
144	B
145	A
146	B
147	C

[0768]

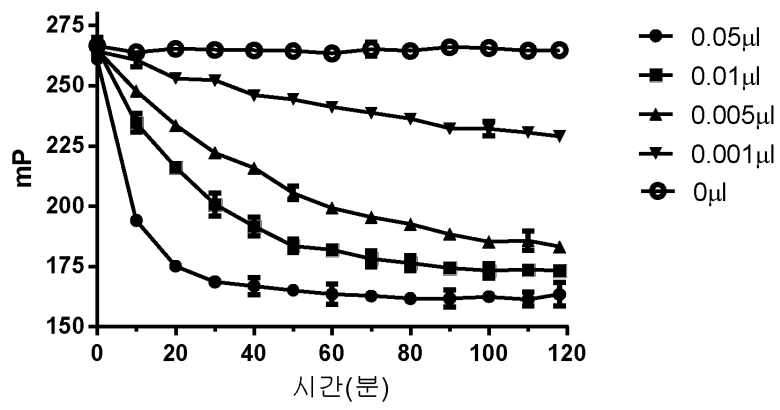
도면

도면1



포유동물 세포로부터 FLAG-세잔 1의 발현 및 정제

도면2



이소펩티드 연결된 물질을 사용하는 화합물의 고처리량 선별을 위한
세잔 1 운동 검정